

La trayectoria científica de Santiago Ramón y Cajal

Fernando Reinoso Suárez

Las características esenciales de la personalidad científica de Santiago Ramón y Cajal fueron: entusiasmo, dedicación, enorme capacidad de trabajo, amor a la verdad científica y perseverancia, todo ello coronado por una mente poderosa y genial. Con estos ingredientes supo extraer de las técnicas científicas de la época unos frutos que revolucionaron el concepto de la estructura y función del sistema nervioso. Como consecuencia de la aportación de Cajal el estudio del sistema nervioso se divide en dos épocas: antes y después de Cajal. En 1888, su año cumbre, definió la teoría neuronal, en la que sigue apoyándose la Neurociencia del tercer milenio. Por eso Cajal es considerado como el fundador de la Neurociencia moderna. Pero, además, describió, hasta sus más pequeños detalles, la estructura y conexiones del sistema nervioso del hombre y los vertebrados (y numerosos invertebrados) e hizo descubrimientos trascendentes en temas de desarrollo, degeneración, regeneración y plasticidad del sistema nervioso, en los que aún sigue siendo pionero. Cajal fue el primero que se hizo preguntas, hace ya más de un siglo, que han empezado a hacerse los neurocientíficos en los últimos años del siglo XX y en los primeros del XXI. Por todo ello la actualidad de la obra científica de Cajal es un hecho incuestionable.

Afortunadamente el pensamiento de Cajal sobre su obra queda reflejado en dos publicaciones: *Historia de mi labor científica* y *Die Neuronenlehre*. Estas obras, escritas la primera alrededor de los 70 años y la segunda después de los 80, expresan con gran sinceridad y sencillez el pensamiento de Cajal. La primera recoge su historia científica hasta el año 1923 y analiza las circunstancias científicas y sociales en las que esta se desarrolla. De ella he seleccionado la mayor parte de los párrafos de este estudio. La segunda puede considerarse como su testamento científico y de su publicación en español, ¿Neuronismo o Reticularismo?¹, he seleccionado algún párrafo interesante. También he seleccionado unos párrafos de sus publicaciones de los primeros años, que demuestran la sinceridad y actualidad de lo escrito en la historia de su vida.

La primera cita de Cajal (1) corresponde al primer capítulo de *Historia de mi labor científica* [HLC] y señala la actitud con que Cajal emprende sus estudios sobre sistema nervioso. A continuación entro directamente en los descubrimientos del año cumbre de Cajal, 1888 (2). En el capítulo IV de HLC explica

como descubrió la nueva verdad e insiste en los resultados de la modificación del método de Golgi con la doble impregnación y en la utilización de animales jóvenes y embriones de vertebrados. Las leyes de la morfología y conexión de las células nerviosas, la teoría neuronal, individualidad de la neurona son expuestas en páginas posteriores (3); así como los apuros económicos de la familia Cajal. Crea la *Revista trimestral de Histología normal y patológica* y en su primer número de mayo de 1888 publica los primeros trabajos sobre la estructura del cerebelo (4) y retina, describiendo la estructura y dando nombre a células y fibras que aún hoy permanecen. En ella hace observaciones sobre la individualidad de los corpúsculos nerviosos (4).

Con objeto de confirmar la teoría neuronal sigue Cajal estudiando otros centros nerviosos, como médula espinal y sistema olfatorio, en los que llega a importantes conclusiones sobre la individualidad de la neurona (5) y la dirección de la corriente nerviosa (6) publicadas en 1890. También en 1890, y una vez más en defensa de la teoría neuronal (esta vez ante los postulados de Hensen sobre el desarrollo y crecimiento del axón) emprende estudios sobre el desarrollo del sistema nervioso (7). Estos estudios los hace en la médula espinal y en el cerebelo. En la médula espinal describe por primera vez el cono de crecimiento (8). Sus descripciones del crecimiento del axón siguen siendo actuales y están llenas de tal dinamismo y vivacidad que adelantaron las imágenes cinematográficas que en tiempos más recientes hemos observado del desarrollo del cono de crecimiento. Estas descripciones de Cajal son aun hoy recordadas, lo que hacía afirmar a Caroni² en 1998: “By the end of the last century, the founder of modern neuroscience, Ramón y Cajal, had already proposed that the tips of the growing neuronal processes, which he called growth cones, made the navigational decisions required to specifically wire neuronal networks. Cajal also proposed that growth cones sampled their environment, guided in part by diffusible attractive factors”. También están llenas de vida las imágenes que describe Cajal del desarrollo del cerebelo (9), sobre todo de las fibras trepadoras; estructura que tanta alegría en lo científico y tanta tristeza en lo afectivo proporcionó a Cajal. Describió la formación y emigración de los granos, modelación de las células de Purkinje, con desaparición de las prolongaciones inútiles. Hallazgos que una vez más estuvieron al servicio de demostrar la independencia de las células nerviosas, concepto que logró un reconocimiento universal, apareciendo la palabra neurona en 1891 (10). También en 1891 Cajal elabora la teoría o el principio de la polarización dinámica de las neuronas, que sustituye poco después por la teoría de la polarización axípeta (11 y 12).

En los años siguientes a su llegada a Madrid además de completar el repertorio de sus hallazgos anatómicos en otras estructuras con el método de Golgi, hace interesantes estudios utilizando todos los métodos disponibles, siempre tratando de confirmar la teoría neuronal. Ello le permite precisar la estructura de las espinas dendríticas en gran número de formaciones (13) y en

conferencias internacionales, como “The Croonian lecture”, hace interesantes consideraciones sobre temas hoy de actualidad como las bases celulares del aprendizaje. Lo que hace a Milner, Squire y Kandel en “Aproximación Molecular y Biológica al Depósito de la Memoria” [*Neuron*, 20 (1998), pp. 445-468] afirmar que “Santiago Ramón y Cajal (1894) propuso que el aprendizaje [...] hace que células nerviosas existentes emitan o hagan crecer nuevas prolongaciones para reforzar sus conexiones con otras células nerviosas, así que sea posible comunicarse con ellas más eficazmente”.

El tema de las técnicas es recurrente en Cajal como podemos observar en escritos de años posteriores (17). A todas las técnicas conocidas, y a otras nuevas, tuvo que acudir Cajal ante un nuevo ataque a la teoría neuronal a principio del siglo XX, en este caso capitaneado por Alfredo Bethe (19, 20). A esta ofensiva se unió poco después otra de Held y Apathy (21, 22). Sin embargo estos ataques a la teoría neuronal tuvieron la virtud de introducir a Cajal en temas de investigación como “neurogénesis embrionaria”, en el que aportaría nuevos interesantísimos datos, y, especialmente, en los temas de degeneración, regeneración y plasticidad, en los que prácticamente se adelantó casi un siglo a los investigadores actuales. Es importante señalar que Cajal en 1913 en su libro *Estudios sobre la degeneración y regeneración en sistema nervioso*³ escribe en letra pequeña que las neuronas del sistema nervioso central tienen una incapacidad regenerativa. Sin embargo en la página anterior había afirmado en letra normal la opinión contraria y explica a continuación, también en letra normal, que no es una incapacidad intrínseca del sistema nervioso central, sino que son las condiciones fisicoquímicas que envuelven a sus neuronas las que condicionan esta situación, desapareciendo la misma cuando las circunstancias fisicoquímicas adversas desaparecen. Sin embargo, es curioso que los defensores de la no regeneración de las neuronas en el sistema nervioso se hayan apoyado en esa frase de Cajal, que es la que ha trascendido a la literatura internacional, olvidando las cuantiosas razones que expone a favor de la capacidad regenerativa de las neuronas centrales en su libro de 1913 y en la traducción al inglés de 1928. En HLC explica suficiente y extensamente su opinión sobre los temas de regeneración y plasticidad del sistema nervioso central, que siguen siendo de plena actualidad en este comienzo del tercer milenio (23).

No quiero terminar sin transcribir algunas consideraciones de Cajal sobre la permanencia de los hechos y la importancia de las teorías (14), el patriotismo (16) o sus opiniones sobre el entrecruzamiento de fibras en sistema nervioso central (15). Estas últimas opiniones y otras de Cajal son las que llevaron a Cowan en el año 1998 a escribir⁴ “[...] it is to Cajal and his brilliant use of the Golgi method that we owe our understanding of the development of individual neurons, the appearance of growth cones at the end of their processes, and most astonishingly, the microscopic appearance of virtually all regions in the developing brains of each of the major vertebrate classes [...].

Cajal also put forward a number of remarkably prescient hypotheses concerning axon guidance, synapse formation, and the elimination of misplaced neurons and aberrant connections, as well as the latent capacity for regeneration and plasticity in the mature nervous system. [...] And, once again, it was Cajal who first clearly articulated the key questions: What causes the axon of a neuron to emerge from one or the other pole of the cell? How does the axon grow toward its target area through a myriad of other cells and process? How do axons that cross to the opposite side of the brain or spinal cord recognize and respond to cues at the midline and the contralateral side? How do axons identify their appropriate target cells, and how do they come to form synapses only upon the appropriate parts of those cells?" Estas frases resumen muy bien la importancia de las aportaciones de Cajal a la Neurociencia.

La obra científica más conocida de Cajal es su *Histología del sistema nervioso del hombre y los vertebrados* (HSNHV) que publicó entre 1899 y 1904 (18), de la que en 1911 se hizo una publicación en francés. De ella David Hubel, Premio Nóbel de Fisiología y Medicina, escribía en 1978: "Su monumental *Histología del Sistema Nervioso del Hombre y los Vertebrados* es aún reconocida como el más importante trabajo publicado en todos los tiempos en Neurobiología". En ella además de hacer una descripción exhaustiva de todas las estructuras del sistema nervioso hace sugestivas consideraciones funcionales de las que creo es interesante recoger algunas de las que hace sobre el procesamiento de la información en la corteza cerebral y la importancia del cuerpo calloso (24, 25). La teoría del procesamiento secuencial de la información en la corteza cerebral de Cajal adquirió una importante relevancia en la década de los ochenta del pasado siglo; en los años noventa ha sido sustituida por la teoría de redes neuronales, más acorde con recientes hallazgos anatómicos y funcionales. Sin embargo, permanece el concepto de que a estas cortezas, que él llama "conmemorativas" por ser depósito de memoria, se les sigue atribuyendo este papel de depósito de la información procesada.

En tres párrafos recogidos de su obra póstuma, ¿NR?, (26, 27, 28) se demuestra su constante confianza en los hechos, su defensa a ultranza de la teoría neuronal (que como él supuso los hallazgos posteriores confirmaron totalmente), su esperanza en las futuras técnicas y la objetividad y humildad con que debe comportarse el investigador. Profesión, por otra parte, para Cajal privilegiada como expone en sus *Reglas y Consejos sobre la Investigación Científica (Los tónicos de la voluntad)*⁵ (29). Libro lleno de interesantísimas consideraciones sobre la investigación científica y los investigadores del que aconsejo su lectura.

*Departamento de Morfología
Universidad Autónoma de Madrid
Arzobispo Morcillo s/n E-28029 Madrid
e-mail: fernando.reinoso@uam.es*

Textos seleccionados

(1)

No obstante la mediocridad de los resultados, dichos ensayos de labor inquisitiva fueron para mí muy educadores. Me trajeron el conocimiento de mí mismo y el conocimiento de la psicología de los sabios.

Claro es que yo me adjudicaba, *a priori*, con mucha petulancia y presunción, algunas aptitudes para la investigación científica. Sirvame de excusa mi juventud y, sobre todo, el hecho psicológico de que, sin cierta inmodestia, nadie acomete empresa de importancia. De todas suertes, en cuanto me aventuré en el examen objetivo de los problemas biológicos, creció la fe en mí mismo, porque me pareció que se confirmaban *a posteriori* las cualidades presupuestas, entre las cuales (todas, naturalmente, de orden secundario, pero adecuadas para la labor emprendida) descollaban: paciencia rayana en la obstinación para el adueñamiento de los métodos histológicos; destreza y maña para reemplazar disposiciones experimentales costosas con sencillos e improvisados artilugios; continuidad y celo infatigables para la observación de los hechos, y, en fin, la mejor de todas, flexibilidad para cambiar bruscamente de opinión y corregir errores y ligerezas. Además, en aquella labor que mis colegas y amigos estimaban aburrida hallaba yo la más atrayente de las distracciones. Asomado ansiosamente al ocular, transcurrían rápidas las veladas invernales, sin echar de menos teatros y tertulias. Recuerdo que una vez me pasé sobre el microscopio veinte horas seguidas, avizorando los gestos de un leucocito moroso, en sus laboriosos forcejeos para evadirse de un capilar sanguíneo.

Pero, como antes decía, no sólo trabé conocimiento conmigo mismo, sino también con los sabios: porque nada permite calar más hondo en el espíritu de los demás investigadores que confrontar severamente su interpretación personal con la realidad misma, siguiendo de cerca la táctica y esgrima empleadas por aquellos para dominar los obstáculos e insidias con que la naturaleza parece defenderse de la humana curiosidad. En este cotejo entre el modelo y la copia, se hacen patentes la lucidez intelectual, la sólida cultura, los ardises metodológicos, a veces los atisbos geniales; pero se reconocen también los prejuicios, descuidos y equivocaciones del hombre de la ciencia. Una vez demostrados, estos pequeños errores resultan utilísimos, ya que poseen la virtud de sacudir el apocamiento y la inercia del principiante. De la compulsión general efectuada entre los libros y las cosas, saqué entonces la conclusión de que los sabios —exceptuadas las escasas cabezas geniales— son hombres como todos los demás, sin otra ventaja que haberse preparado adecuadamente para la investigación al lado de maestros ilustres y en el tibio invernáculo de las escuelas científicas.

Pero el fruto más preciado obtenido de los consabidos ensayos experimentales fue la profunda convicción de que la naturaleza viva, lejos de estar

agotada y apurada, nos reserva a todos, grandes y chicos, extensiones inconmensurables de tierras ignotas; y que, aun en los dominios al parecer más trillados, quedan todavía muchas incógnitas por despejar.

No llegaba, empero, mi optimismo hasta el punto de olvidar las dificultades de la empresa y desconocer mi escasa preparación para acometerla. A pesar de mi juvenil presunción, reconocí pronto alguno de mis defectos: urgía ampliar y modernizar mis conocimientos en física y otras ciencias naturales; evitar seducciones teóricas y encariñamientos hacia las propias hipótesis; refrenar la natural propensión a publicar prematuramente, interpretando precipitadamente los hechos, sin apurar antes y discutir rigurosamente todas las posibilidades; y, sobre todo, acrecentar suficientemente mi caudal bibliográfico, para descartar la amarga decepción de tomar cual propia cosecha el fruto del ajeno trabajo.

A corregir esta última deficiencia, que me preocupaba realmente —faltas como estaban y están todavía las universidades españolas de colecciones de revistas extranjeras—, respondieron nuevos sacrificios pecuniarios.

[HLC, pp. 29-31.]

(2)

Y llegó el año 1888, mi año *cumbre*, mi año de fortuna. Porque durante este año, que se levanta en mi memoria con arreboles de aurora, surgieron al fin aquellos descubrimientos interesantes, ansiosamente esperados y apetecidos. Sin ellos habría yo vegetado tristemente en una universidad provinciana, sin pasar, en el orden científico, de la categoría de jornalero detallista, más o menos estimable. Por ellos llegué a sentir el acre halago de la celebridad; mi humilde apellido, pronunciado a la alemana (Cayal), traspasó las fronteras; en fin, mis ideas divulgadas entre los sabios, discutiéronse con calor. Desde entonces el tajo de la ciencia contó con un obrero más.

¿Cómo fue ello? Perdonará el lector si, a un acontecimiento tan decisivo en mi carrera, consagro aquí algunas noticias y amplificaciones. Declaro, desde luego que la *nueva verdad*, laboriosamente buscada y tan esquiva durante dos años de vanos tanteos, surgió de repente en mi espíritu como una revelación. Las leyes que rigen la morfología y las conexiones de las células nerviosas en la sustancia gris, patentes primeramente en mis estudios del cerebelo, confirmáronse en todos los órganos sucesivamente explorados. Séame lícito formularlas desde luego:

1^a Las ramificaciones colaterales y terminales de todo cilindro-eje se acaban en la sustancia gris, no mediante red difusa, según defendían 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.)

2ª 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:

3ª Puesto que el cuerpo y dendritas de las neuronas se aplican estrechamente a las últimas raicillas de los cilindros-ejes, es preciso admitir que el soma y las expansiones protoplasmáticas 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.

4ª Excluida 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.

Las referidas leyes, puro resultado inductivo del análisis estructural de cerebelo, fueron confirmadas después en todos los órganos nerviosos explorados (retina, bulbo olfatorio, ganglios sensitivos y simpáticos, cerebro, médula espinal, bulbo raquídeo, etc.). Ulteriores trabajos nuestros y ajenos (de Kölliker, Retzius, Van Gehuchten, His, Edinger, V. Lenhossék, Athias, Lugaro, P. Ramón, Cl. Sala, etc.) revelaron que las referidas normas estructurales y fisiológicas se aplicaban también, sin violencia, al sistema nervioso de vertebrados e invertebrados. Según ocurre con todas las concepciones legítimas, la mía fue consolidándose y ganando progresivamente en dignidad conforme se acrecía el círculo de la exploración comprobatoria.

Pero en mi afán de condensar en breves proposiciones lo esencial de los resultados obtenidos, no he contestado aún a la interrogación formulada en párrafos anteriores.

¿Cómo fueron las referidas leyes descubiertas? ¿Por qué mi labor, atendida durante dos años a la modesta confirmación de las conquistas de Deiters, Ranvier, Krause, Kölliker y, sobre todo, de Golgi, adquirió de repente vuelo y originalidad sorprendentes?

Quiero ser franco con el lector. A mis éxitos de entonces contribuyeron, sin duda, algunos perfeccionamientos del método cromo-argéntico, singularmente la modificación designada *proceder de doble impregnación*; pero el resorte principal, la causa verdaderamente eficiente consistió —¡quién lo dijera!— *en haber aplicado a la resolución del problema de la sustancia gris los dictados del más vulgar sentido común*. En vez de atacar al toro por las astas, según la frase vulgar, yo me permití hacer algunos rodeos estratégicos. Pero eso exige una amplificación.

Dejo consignado en el capítulo anterior, y repetido hace un momento, que el gran enigma de la organización del cerebro se cifra en averiguar el modo de terminarse las ramificaciones nerviosas y de entrelazarse recíprocamente las neuronas. Reproduciendo un símil ya mencionado, tratábase de inquirir cómo rematan las raíces y las ramas de esos árboles de la sustancia gris, de esa selva tan densa que, por refinamiento de complicación, carece de vacíos, de suerte que los troncos, ramas y hojas se tocan por todas partes.

Dos medios ocurren para indagar adecuadamente la forma real de los elementos de este bosque inextricable. El 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, en fin, cada especie arbórea, tanto de sus parásitos como de sus congéneres. Tal es el recurso aplicado en Neurología por la mayoría de los autores, desde la época de Stilling y Golgi, en que el aislamiento de cada forma celular o de cada fibra se conseguía óptimamente, es decir, por desaparición o incoloración de la mayoría de los factores integrantes de la sustancia gris. Mas semejante táctica, a la que Golgi y Weigert debieron notables descubrimientos, 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.

El segundo camino ofrecido a la razón constituye lo que, en términos biológicos, se designa *método ontogénico o embriológico*. Puesto que la selva adulta resulta impenetrable e indefinible, ¿por qué no recurrir al estudio del bosque joven, como, si dijéramos, en estado de vivero? Tal fue la sencillísima idea inspiradora de mis reiterados ensayos del método argéntico en los embriones de ave y de mamífero. Escogiendo bien la fase evolutiva, o más claro, aplicando el método antes de la aparición de la vaina medular de los axones (obstáculo casi infranqueable a la reacción), las células nerviosas, relativamente pequeñas, destacan íntegras dentro de cada corte; las ramificaciones terminales del cilindro-eje dibújense 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. Para colmo de fortuna, la reacción cromargéntica, incompleta y azarosa en el adulto, proporciona en los embriones coloraciones espléndidas, singularmente extensas y constantes.

¿Cómo —se dirá—, tratándose de cosa tan vulgar, no dieron con ella los sabios? Ciertamente, la idea debió ocurrir a muchos. Años después tuve noticia que el mismo Golgi había aplicado su método a los embriones y animales jóvenes y obtenido algún resultado excelente; pero no insistió en sus probaturas, ni presumió quizá que, por semejante camino pudiera adelantarse en la dilucidación del problema estructural de los centros. Tan poca importancia debió conceder a tales ensayos que, en su obra magna antes citada, las ob-

servaciones consignadas refiéranse exclusivamente al sistema nervioso adulto del hombre y mamíferos. De cualquier modo, mi fácil éxito comprueba una vez más que las ideas no se muestran fecundas con quien las sugiere o las aplica por primera vez, sino con los tenaces que las sienten con vehemencia y en cuya virtualidad ponen toda su fe y todo su amor. Bajo este aspecto, bien puede afirmarse que las conquistas científicas son creaciones de la voluntad y ofrendas de la pasión.

Consciente de haber encontrado una dirección fecunda, procuré aprovecharme de ella, consagrándome al trabajo, no ya con ahínco, sino con furia. Al compás de los nuevos hechos aparecidos en mis preparaciones, las ideas bullían y se atropellaban en mi espíritu. Una fiebre de publicidad me devoraba. A fin de exteriorizar mis pensamientos, servíme al principio de cierta revista médica profesional, la *Gaceta Médica Catalana*. Pero en rápido *crescendo* la marea ideal y la impaciencia por publicar, este cauce me resultaba estrecho. Contrariábame mucho la lentitud de la imprenta y el atraso de las fechas. Para sacudir de una vez tales trabas, decidí publicar por mi cuenta en una nueva revista, la *Revista trimestral de Histología normal y patológica*. El primer cuaderno vio la luz en mayo de 1888 y el segundo apareció en el mes de agosto de ese año. Naturalmente, todos los artículos, en número de seis, brotaron de mi pluma. De mis manos salieron también las seis tablas litográficas anejas. Razones económicas obligáronme a no tirar, por entonces, en junto, más de 60 ejemplares, destinados casi enteramente a los sabios extranjeros.

Excusado es decir que la voráGINE de publicidad absorbió enteramente mis ingresos ordinarios y extraordinarios. Ante aquella racha asoladora de gastos, mi pobre mujer, atareada con la cría y vigilancia de cinco diablillos (durante el primer año de mi estancia en Barcelona me nació un hijo más), resolvió pasarse sin sirvienta. Adivinaba, sin duda, en mi cerebro, la gestación de algo insólito y decisivo para el porvenir de la familia, y evitó, discreta y abnegadamente, todo conato de rivalidad y competencia entre los hijos de la carne y las criaturas del espíritu.

[HLC, pp. 67-71.]

(3)

Las conclusiones de mis investigaciones acerca del cerebelo contradecían rudamente las ideas, a la sazón reinantes, sobre la fina anatomía de la sustancia gris. Claro es que mis puntos de vista eran harto revolucionarios para ser fácilmente admitidos. Mas por esta vez abrigaba la certidumbre de no haberme equivocado; porque, en realidad, las leyes enunciadas venían a ser la expresión ingenua de los hechos, sin mezcla alguna de subjetivismo. No se trataba ahora de una hipótesis más, sino de una inducción legítima con todas las garantías de certeza apetecibles, según reconocieron más tarde insignes histólogos y neurólogos. Estaba yo demasiado escarmentado, por el error cometido

al interpretar temerariamente la estructura del tejido muscular, para proceder de ligero o dejarme seducir por una mera concepción teórica, propia o ajena.

A fin de que el lector siga fácilmente el curso de mis trabajos y excuse el tono polémico de algunos de mis futuros escritos, conviene exponer aquí, en breves términos, las opiniones reinantes por entonces entre los sabios sobre la constitución íntima de la sustancia gris.

Dos hipótesis principales se disputaban el campo de la ciencia: *la del retículo*, defendida por casi todos los neurólogos; la de *la libre terminación*, insinuada tímidamente por dos solitarios, His y Forel, sin eco en las escuelas.

La *hipótesis de la red* era el formidable enemigo. Note el lector que también aquí, a semejanza de lo ocurrido en la fibra muscular estriada, nos salía al paso el prejuicio del retículo; sin embargo, en esta ocasión la supuesta rejilla difusa no era *intracelular*, sino *intercelular*. Creada por Gerlach, sostenida después por Meynert y otros neurólogos célebres, durante una época en que la penuria metodológica excusaba las aventuras de la fantasía, la teoría reticular recibió, al fin, de Golgi una forma arquitectónica nueva y atrayente, y hasta cierta apariencia de apoyo en los hechos de observación.

Para el sabio de Pavía, la sustancia gris constituye el punto de encuentro y fusión de todas las fibras aferentes y eferentes de los centros nerviosos, así como de los axones de los elementos autóctonos. A este retículo, continuo y de formidable riqueza fibrilar concurrían los siguientes factores: 1º las ramificaciones terminales de los cilindros-ejes sensitivos o simplemente aferentes de otros centros nerviosos; 2º las ramas colaterales del axon de ciertos elementos grandes, designados por Golgi *células motrices* (grandes pirámides cerebrales, células de Purkinje del cerebelo, etc.) y que yo bauticé, para no prejuzgar su fisiologismo, *elementos de axon largo*, y 3º las arborizaciones terminales del cilindro-eje de otras células nerviosas, consideradas arbitrariamente como *sensitivas* (Golgi) y que yo calificué de *células de axon corto*.

A diferencia de Gerlach, según el cual cooperarían también en la construcción del retículo difuso las últimas proyecciones del ramaje protoplásmico neuronal, Golgi redujo los componentes del mismo a las ramificaciones nerviosas [...].

Enfrente a la *teoría de las redes* militaban solamente, según dejamos dicho, dos observadores de gran mérito, His y Forel, quienes con reservas y prudencias excusables por la carencia de hechos precisos de observación, anunciaron (1887) la posibilidad de que las expansiones de las células nerviosas se terminaran libremente en la sustancia gris, dada por probable que las expansiones neuronales se tocaban entre sí, a semejanza de las frondosas o copas en el bosque. En cuanto al ilustre profesor de Leipzig, procediendo por generalización (1886), conjeturaba que, pues las arborizaciones nerviosas (entonces bien conocidas) de la placa motriz acaban libremente, según es notorio, entrando en contacto con la materia estriada, estimaba lógico admitir

igual disposición terminal para los conductores distribuidos y ramificados en los centros cerebro-raquídeos.

Mas al discurrir de esta suerte, His y Forel no abandonaban la esfera de la hipótesis. Imposible resultaba, sin descender al terreno del análisis estructural, refutar a Golgi, quien, a las tímidas alegaciones teóricas de aquellos sabios, contraponía aparatoso alegato de observaciones concienzudas. Para resolver definitivamente la cuestión, precisaba presentar neta, exacta e indiscutiblemente *las últimas ramificaciones de los cilindros-ejes centrales*, no vistas por nadie, y determinar además *entre qué factores celulares se efectúa el imaginado contacto*. Porque admitir vagamente el hecho de la transmisión mediata o articulación interneuronal sin señalar con precisión entre qué apéndices celulares se produce, resulta casi tan cómodamente peligroso como la socorrida teoría reticular. Supongamos, por ejemplo, según parece deducirse de las manifestaciones de Forel, que el susodicho contacto afecta carácter *difuso*, verificándose entre dendritas pertenecientes a vecinas neuronas, o entre ramificaciones axónicas de diverso origen o, en fin, entre apéndices protoplásmicos y raicillas nerviosas terminales. La consecuencia fatal, indeclinable de tal supuesto será la indiferenciación de los cauces de la vibración nerviosa y, en el fondo, la reedición bajo nueva forma, de la teoría reticular, de esta especie de *panteísmo protoplásmico*, tan grato a los desdeñosos de la observación como contrario a los postulados de la neurogenia, de la fisiología y de la anatomía patológica. Afirmar que *todo se comunica con todo*, vale tanto como declarar la absoluta incognoscibilidad del órgano del alma.

Nuestra obra consistió precisamente en prestar base objetiva a los geniales pero vagos atisbos de His y Forel. Con el encuentro afortunado de las *cestas terminales* y de las fibras trepadoras, demostramos que el *contacto* no se verifica entre dendritas solas, ni entre arborizaciones nerviosas, sino entre éstas, de una parte, y el soma y prolongaciones protoplásmicas neuronales, de otra; que, en fin, una célula contrae a menudo conexiones con arborizaciones nerviosas de diversa procedencia, y que, recíprocamente, cada axón admite contacto, mediante colaterales y ramas terminales, con diferentes tipos de neuronas; no obstante lo cual, quedan reservadas en la sustancia gris vías bien deslindadas de conducción, de acuerdo con las exigencias de la fisiología y la patología nerviosas.

Dejamos dicho que las concepciones legítimas se reconocen en que, en vez de perder, ganan y se robustecen ante las nuevas observaciones. Tal le ocurrió a la ley de transmisión por contacto, sometida al contraste del análisis estructural de la retina y centros ópticos.

[HLC, pp. 75-78.]

(4)

Las observaciones que acabamos de exponer sobre la estructura del cerebelo de las aves apoyan también esta manera de ver: nada de relaciones en-

tre los corpúsculos enanos y los estrellados limítrofes; jamás anastomosis entre las células de Purkinje y las estrelladas pequeñas; diríase que cada elemento es un cantón fisiológico absolutamente autónomo. No es esto negar las anastomosis indirectas (por ramos de los filamentos de Deiters), sino asegurar simplemente que, pues nunca se las ve, que hay que suspender sobre este punto nuestro juicio o inclinarse a que no las hay, abandonando nuestros prejuicios anatómicos.

[Cajal, “Estructura de los centros nerviosos de las aves”, *Revista Trimestral de Histología normal y patológica*, 1º de mayo 1888.]

(5)

CONCLUSIONES

Nuestros estudios sobre la médula pueden condensarse en las siguientes proposiciones:

1. Conforme a lo establecido por Forel⁶, His⁷ y Kölliker⁸, las células nerviosas son corpúsculos independientes, no anastomosados ni por sus ramas protoplásmicas ni por sus cilindros-ejes. La red nerviosa de la sustancia gris de que hablan aún ciertos neurólogos modernos, red que corresponde a la sustancia puntuada y fibrilar de Leidig⁹, y a la red central de Hallei¹⁰, es simple resultado de la insuficiencia de los métodos. Cuando se utiliza el método de Golgi, según nuestros consejos, aplicándolo en los embriones o animales jóvenes, dicha sustancia reticulada se resuelve constantemente en un conjunto de fibrillas emanadas de células y libremente terminadas.

2. Dicha independencia puede observarse lo mismo, como ya demostró Golgi, en las células neuróglas y epiteliales de los centros. Estas últimas no forman red en su parte externa, como indica His¹¹, sino que se rematan por cabos libres, engruesados en forma de cono de base plana periférica, que constituye una limitante externa en la superficie medular (estado embrionario). [...]

4. Las fibras de la sustancia blanca son cilindros-ejes nacidos de las células de la gris, los cuales, después de una marcha longitudinal más o menos larga, terminan en otros parajes de la sustancia gris por arborizaciones libres.

Cada tubo debe su origen a una célula; pero la célula puede originar más de un tubo de la sustancia blanca. Una de las disposiciones es que el *cilinder*, una vez llegado a los cordones se divida en un tubo ascendente y otro descendente. Otra consiste en que el *cilinder* emita dos o más expansiones de igual sentido, situadas ya en el mismo paraje, ya en

radios distintos a la sustancia blanca; y por último, la más frecuente es la continuación por simple acodamiento.

5. Durante el paso del *cilinder* por la sustancia gris puede emitir alguna colateral de conexión análoga a las emanadas de la sustancia blanca.

6. El *cilinder* ya medulado y convertido en fibra longitudinal de la sustancia blanca, emite infinidad de colaterales libremente terminadas por arborizaciones varicosas en la sustancia gris, bien de su lado, bien del opuesto. Estas ramitas establecen probablemente conexiones por contacto entre una fibra blanca y gran número de células nerviosas.

7. En la sustancia de Rolando hay células nerviosas pequeñas, ricas en expansiones. El *cilinder* de las posteriores parece ir al cordón posterior; mientras que el de las anteriores marcha verticalmente, arborizándose en el espesor mismo de la sustancia gris donde quizás termina libremente, teniendo como misión probable relacionar células situadas en distintos pisos de la sustancia de Rolando.

8. Las demás regiones de la médula parecen albergar células de dos clases: comisurales anteriores; y de los cordones anterior, posterior y lateral. En la parte externa y anterior del asta motriz abundan además las células radiculares anteriores.

9. Las raíces anteriores proceden de células cuyos cilindros-eje son recios, varicosos y rara vez provistos de colaterales.

10. Las raíces posteriores son, como His ha puesto en claro, cilindros ejes de los ganglios raquídeos. Después de arborizarse abundantemente en la sustancia gris, a lo largo de la médula, rematan verosímilmente por cabos libres. En estos cilindros-ejes hay que considerar: rama de bifurcación ascendente y descendente, colaterales del tallo y colaterales de las ramas de terminación.

11. Es probable que la rama ascendente de las fibras radiculares posteriores se prolongue hasta el cerebro, o por lo menos sea muy larga, y que la descendente sea corta, en armonía con lo que enseña la marcha de la degeneración tras la sección de un grupo de raíces posteriores.

12. La comisura anterior está formada por: 1º fibrillas de conexión; 2º cilindros-ejes de las células comisurales; 3º arborizaciones protoplasmáticas de lagunas células del asta anterior.

13. La comisura posterior se sustituye, en su mayor parte por lo menos, de colaterales de conexión del cordón lateral y del posterior. [...]

No queremos multiplicar los esquemas dinámicos y las conexiones anatómicas que cabría establecer dentro de los nuevos hechos descubiertos con ayuda del método de Golgi. Lo expuesto (que no debe tomarse sino como hipótesis más o menos, pues la demostración anatómica rigurosa falta aún en muchos puntos) tiene por objeto establecer la posibilidad de una interpretación fisiológica en este, a primera vista, caos de complicaciones en que parece sumida la anatomía fina de la médula desde las últimas investigaciones.

La síntesis es prematura; lo sabemos, y por eso no queremos abusar de las hipótesis, seguros como estamos de que nuevos hechos han de venir a ensanchar y corregir en muchos puntos las nociones actuales sobre la estructura del sistema nervioso. Y donde las lagunas que llenar son grandes, y la tarea difícilísima es en la determinación de las conexiones individuales de cada célula o de cada grupito de células nerviosas congéneres. Uno de los problemas que sólo el porvenir resolverá es el siguiente: dada una raíz sensitiva, determinar todos los elementos nerviosos con que sus ramillas terminales se conectan bien hacia lo alto, a través de la sustancia gris y blanca, bien hacia delante por los contactos que sus colaterales establecen en el asta anterior.

La magnitud del intento sube de punto, y descorazona el más resuelto, cuando se imagina el número infinito de células de la sustancia gris a las que cada raíz posterior puede enviar colaterales, y la serie no menos grande de estaciones de tránsito que en el curso longitudinal de las raíces, hasta el cerebro pueden existir, si como es probable dichas radicales se terminan libremente antes del bulbo.

Graves y dificultosas son las cuestiones que la fisiología y la anatomía de consuno deben vencer si aspiran a comprender perfectamente el mecanismo del aparato más complejo, pero también el más elevado y noble que la naturaleza viva ofrece a nuestra inacabable curiosidad. No satisfaremos nosotros seguramente esa sed de verdad que nos devora, impacientes por recoger el fruto en un campo que apenas sí ha sido arrojada la semilla. Pero entretanto, admiremos a tantos investigadores como porfían tenazmente en hacinar hechos y detalles, verdaderos materiales de construcción del gran edificio científico, a cuyo amparo sólo nuestros descendientes hallarán el reposo de la verdad, y el dominio sobre la naturaleza. Que el hombre no aspira a conocer, sino a obrar sobre lo que conoce, plegando la naturaleza a las exigencias de su felicidad e interés.

[Cajal, *Nuevas observaciones sobre la estructura de la médula espinal de los mamíferos*, Barcelona, 1º abril 1890.]

(6)

No queremos ir más allá por este camino puramente hipotético. Inútil es que el anatómico establezca conexiones si la fisiología no nos puede ilustrar

acerca de la naturaleza y dirección de las corrientes que las atraviesan, ni del papel que desempeñan tantos y tan diversos factores celulares como intervienen en el acto de la transmisión.

[Cajal, *Origen y transformación de las fibras nerviosas olfatorias*, Barcelona, 11 de octubre de 1890.]

(7)

Las observaciones que acabamos de exponer confirman las presunciones de Forel¹² y de His¹³, tocante a la absoluta independencia de las células nerviosas. Este último autor demostró ya hace algunos años, que los neuroblastos o corpúsculos nerviosos embrionarios de la médula fetal carecen de anastomosis, presentando solamente una expansión, el cilindro-eje, que conserva su individualidad hasta su terminación. Esta doctrina de la independencia celular de los corpúsculos centrales ha conquistado también la adhesión de Kölliker¹⁴, y es de esperar que sea en breve generalmente admitida.

Estas observaciones dan gran verosimilitud a la opinión de que la conexión entre las células nerviosas se verifica por contactos múltiples, especiales para cada categoría celular.

En general, las relaciones se establecen o entre expansiones protoplasmáticas, o entre cuerpos y expansiones protoplasmáticas, de una parte, y arborizaciones de cilindros-ejes, por otra. Hasta hoy no hemos podido observar una conexión por arborizaciones de cilindros-ejes solamente.

No podemos extendernos más por ahora sobre este difícilísimo punto. Basta con lo dicho para imaginar la extrema complejidad estructural de los centros nerviosos, y para apreciar la dirección que en nuestro sentir debe seguir el análisis anatómico, para aclarar alguna parte del obscurísimo problema de las conexiones de los corpúsculos centrales.

[Cajal, "Sobre ciertos elementos bipolares del cerebelo y algunos detalles más sobre el crecimiento y evolución de las fibras cerebelosas", *Gaceta Sanitaria de Barcelona*, 10 de febrero de 1890.]

Mis investigaciones, confirmadas inmediatamente por Lenhossék y Retzius, contribuyeron a esclarecer el tema debatido, sancionando definitivamente la concepción hipotética de Küpffer y His, y asentando, en fin, sobre bases incommovibles la doctrina (ya muy probable después de los recientes descubrimientos morfológicos) de la unidad genética de las fibras nerviosas y de los apéndices protoplásmicos. En efecto, las preparaciones obtenidas por mí durante las fases más tempranas del embrión de pollo (del segundo al cuarto día de la incubación) revelaron clarísimamente que, pasado el estado *germinal* o indiferente, la célula nerviosa emite primeramente el axón o expansión primordial, según había adivinado His, y sólo en época ulterior produce las prolongaciones protoplásmicas y colaterales nerviosas. Todos estos apéndices aparecen continuos con el soma, y crecen sucesivamente mante-

niendo su individualidad hasta alcanzar la longitud adulta y salir al encuentro de los elementos extraños (musculares, epiteliales o nerviosos) con quienes deben mantener comercio fisiológico¹⁵.

[HLC, p. 101.]

(8)

Yo tuve la fortuna de contemplar por primera vez ese fantástico cabo del axón en crecimiento¹⁶. En mis cortes de la médula espinal del embrión de pollo, de tres días, mostrábase este cabo a modo de conglomerado protoplásmico de forma cónica, dotado de movimientos ameboides. Pudiera compararse a ariete vivo, blando y maleable, que avanza, empujando mecánicamente los obstáculos hallados en su camino, hasta asaltar su distrito de terminación periférica. Esta curiosa terminal fue bautizada por mí: *cono de crecimiento*.

[HLC, p. 102.]

(9)

Con igual ardor y fortuna acometí después la *evolución ontogénica de las células y fibras de la corteza cerebelosa*¹⁷. En tan sugestivo dominio, varios interesantes problemas esperaban urgente solución. ¿Cómo crecen las fibras aferentes y se organizan las conexiones por contigüidad entre las *trepadoras*, por ejemplo, y el tallo de los corpúsculos de Purkinje? Durante la ontogenia cerebelosa, la expresión metafórica *arborización trepadora*, ¿no implica, quizá, una acción real y efectiva de trepar?

Los hechos recolectados en el cerebelo de los animales recién nacidos contestaron afirmativamente. [...] los axones de los mencionados conductores (fibras trepadoras), arribados de centros lejanos, *olfatean*, digámoslo así, el soma de los elementos de Purkinje, al cual abrazan, mediante nidos varicosos, rudimento de la futura arborización. Una vez sobre él, las ramas del nido nervioso *trepan* positivamente, a lo largo del tallo principal y dendritas, hasta generar, por fin, el plexo complicado característico de los conductores adultos. Excusado es decir que este fenómeno, tan significativo para la doctrina neuronal, fue comprobado después por los autores (Retzius, Kölliker, Van Gehuchten, Athias, C. Calleja, Azoulay, etc.).

Me atraía también la cuestión de saber cómo un *neuroblasto* piriforme, desnudo de expansiones, se convierte en el árbol prodigioso, especie de seto vivo, de la célula de Purkinje. Mi curiosidad quedó plenamente satisfecha con el encuentro de las fases primordiales de esta evolución, [...]. Por cierto que, de pasada, topamos con un hecho biológico interesante. Echamos de ver que todo ramaje protoplásmico o nervioso en vías de formación atraviesa un periodo, por decirlo así, caótico, de tanteo, durante el cual son proyectadas al azar vías de ensayo, destinadas en gran parte a desaparecer. A semejanza del minero, que cava a ciegas en busca del filón desaparecido, los brotes protoplásmicos ensayan diversos caminos hasta atinar con el acertado. Más adelan-

te, llegadas ya las fibras nerviosas aferentes, o cuando se modelan y alcanzan plena sazón las neuronas funcionalmente solidarias, subsisten, consolidándose, las expansiones útiles y se reabsorben las inútiles o exploradoras. En este caso, la naturaleza procede como el jardinero que endereza y favorece los retoños bien dirigidos y poda los viciosos o superfluos. Porque la vida repugna lo redundante y se muestra singularmente avara de protoplasma y de espacio.

Otro curioso fenómeno de emigración y metamorfosis, en virtud de irresistibles impulsos y a pesar de los mayores obstáculos, ofreciéronme los *granos* jóvenes o indiferenciados del cerebelo de los mamíferos recién nacidos.

[...] Se sabía desde hacía mucho tiempo que el grano joven o indiferenciado (*fase germinal*) conjuntamente con otras células nerviosas en esbozo, habita la zona superficial del cerebelo (*granos periféricos*), afectando forma poliédrica irregular. Pero nada se conocía de sus ulteriores evoluciones. Mis observaciones revelaron que el grano sale de este estado indiferente, tornándose primeramente *bipolar horizontal*, es decir, emitiendo dos largas expansiones contrapuestas *que marchan en la dirección de las láminas cerebelosas*; después, del lado profundo del soma, proyecta cierta expansión descendente, que atrayendo hacia sí buena parte del protoplasma, incluyendo el núcleo, transforma la célula de *bipolar horizontal* en *bipolar radial o vertical*. En fin, con el arribo laborioso del soma a las regiones profundas, coincide la aparición de las finas dendritas y el modelamiento definitivo del grano cerebeloso.

Todas estas sorprendentes evoluciones parecen encaminadas a fijar desde luego, sobre las partes correspondientes de las dendritas de Purkinje, la posición de las *fibrillas paralelas*. Nótese, en efecto, que las primeras expansiones del grano en fase bipolar tangencial no son otra cosa que las delicadas ramas terminales del futuro cilindro-eje (*fibrillas paralelas*). Por donde se ve que las ramas nerviosas se diferencian antes que el axon que las sustenta, del mismo modo que éste precede a las dendritas.

[HLC, pp. 102-104.]

(10)

Continuaron esta labor de difusión y popularización dos insignes investigadores alemanes: Waldeyer y His. El primero publicó en un semanario médico de Berlín, metódica y clarísima exposición de las nuevas ideas, que ilustró con profusión de gráficos esquemas. Suya es la palabra *neurona* (*unidad nerviosa*), con que resumió la noción de individualidad morfológica, fisiológica y genética del corpúsculo ganglionar defendido por His y nosotros.

También His, el renombrado biólogo de Leipzig, de quien hemos hablado ya con merecido encomio en páginas anteriores, resumió de nuevo el concepto de la fina estructura de los centros, en sugerente folleto, ilustrado con numerosos esquemas. Como es natural, al exponer los hechos señalados por mí y por Kölliker, recordaba que en los embriones más tempranos los

neuroblastos se comportan como elementos independientes, se desarrollan por vía de crecimiento y son capaces de emigración.

[HLC, pp. 109-110.]

(11)

No hay histólogo o fisiólogo que, al contemplar la morfología complicada de la célula nerviosa con sus dos clases de expansiones, las *protoplásmicas* o cortas y la *nerviosa* o larga, no se haya hecho las siguientes interrogaciones: ¿Cuál es la dirección del impulso nervioso dentro de la neurona? ¿Propágase, como el sonido o como la luz, en todas las direcciones, o marcha constantemente en un solo sentido, a la manera del agua en la aceña?

Ciertamente, los fisiólogos habían aportado ya, con relación a este problema un dato valioso: que en los axones motores la descarga nerviosa provocada por las células del asta anterior de la médula espinal transmítese exclusivamente en sentido *celulífugo*, esto es, desde el *soma* a la placa motriz o terminación nerviosa periférica; y generalizando el supuesto un poco arbitrariamente, ciertos neurólogos —Gowers, Bechterew, Kölliker, Waldeyer, etc.— atribuyeron a todos los cilindros-ejes esta misma especie de conducción.

[HLC, p. 116.]

(12)

Salvadas estas dificultades y previo un análisis histológico más preciso del efectuado hasta entonces cerca del plan estructural de las vías sensoriales y sensitivas, fuimos conducidos al siguiente enunciado¹⁸, que fue acogido simpáticamente por muchos neurólogos y hasta por el mismo Van Gehuchten¹⁹: *La transmisión del movimiento nervioso se produce siempre desde las ramas protoplasmáticas y cuerpo celular al axon o expansión funcional. Toda neurona posee, pues un aparato de recepción, el soma y las prolongaciones protoplásmicas, un aparato de emisión, el axon y un aparato de distribución, la arborización nerviosa terminal. Y como esta marcha del impulso nervioso a través del protoplasma implica cierta orientación constante, algo así como una polarización de las ondas nerviosas, designamos la tesis precedente: teoría de la polarización dinámica.*

Pero en tan difíciles dominios la verdad completa rara vez surge de golpe. Se forja poco a poco, tras muchos tanteos y rectificaciones. A pesar de su amplitud, el referido principio no resultaba aplicable a todos los casos conocidos de la morfología neuronal. [...] Hube, pues, de sustituir la fórmula incorrecta precedente por esta otra que designé *Teoría de la polarización axípeta: El soma y las dendritas poseen conducción axípeta, es decir, transmiten las ondas nerviosas hacia el axon. Inversamente, el axon o cilindro-eje goza de conducción somatófuga o dendrifuga, propagando los impulsos recibidos por el soma o por las dendritas, hacia arborizaciones terminales nerviosas.* Por

consiguiente, las corrientes afluentes al axon no pasan por el soma sino cuando éste se interpone entre los aparatos dendrítico y axónico.

Esta fórmula se aplica a todos los casos sin excepción, tanto de los vertebrados como de los invertebrados, lo mismo en el adulto que en el embrión. Gracias a su absoluta generalidad, constituye una preciosa clave interpretativa de la marcha de las corrientes en las neuronas de los centros. Así lo han reconocido sabios insignes que me han hecho la honra de aceptarla sin reservas.

[HLC, pp. 120-121.]

(13)

Era, pues, absolutamente preciso mostrar a todo el mundo imágenes claras y terminantes, tanto de las espinas dendríticas como de las otras disposiciones morfológicas descubiertas por mí, empleando al efecto recursos técnicos radicalmente diferentes del de Golgi.

A este propósito respondió principalmente mi campaña tenaz de fines de 1896 y de casi todo el año 1897, durante cuyo tiempo servíme casi exclusivamente del método de Ehrlich al azul de metileno. Mis ensayos, coronados del mejor éxito, fueron varios, versando, uno, sobre las controvertidas espinas colaterales, otro sobre la estructura de los ganglios craneales, otro acerca de las neuronas de la capa molecular del cerebro, en fin, el más extenso e importante abarcó el cerebro, corteza cerebral, asta de Ammon, médula espinal, etc.

[HLC, pp. 172-173.]

(14)

“¡Magnífica lucubración! Pero ¿Será verdad tanta belleza? Esto afirma la histología de hoy: ¿Lo mantendrá también la histología de mañana? En plena evolución de la biología, ¿Quién se acordará, dentro de un siglo, de las actuales doctrinas histológicas?”

Respondamos con franqueza. Quienes profieren tales frases, además de mostrar supina ignorancia acerca del carácter esencialmente objetivo de las ciencias micrográficas, confunden lastimosamente el hecho de observación, noción fija y perenne, con la interpretación teórica, esencialmente mudable y acomodaticia.

Desconfiar de la realidad de las adquisiciones histológicas vale tanto como suponer que la especie nueva descubierta por el naturalista corre riesgo de inmediata desaparición; que el ganglio, la glándula o el vaso discernido por el anatómico están en trance de evaporarse; o que, en fin, el astro sorprendido por el astrónomo hállase amenazado de súbita extinción. La naturaleza del instrumento de observación, ¿puede cambiar la naturaleza de los hechos? [...]

[...] Pero, repito, el dato histológico de primera mano, bien descrito y presentado, constituye algo fijo y absolutamente estable, contra lo cual ni el tiempo ni los hombres podrán nada. [...]

Precisamente por temor a estas posibles decepciones (la historia de la biología está llena de ellas), soy adepto ferviente de la religión de los hechos. Se ha dicho infinitas veces, y nosotros lo hemos repetido también²⁰, que “los hechos quedan y las teorías pasan”; que todo investigador que, confiado hartamente en la solidez y excelencia de las concepciones generales, desdeña la contemplación directa de la realidad, corre el riesgo de no dejar huella permanente de la actividad; que los hechos constituyen exclusivamente nuestro haber positivo, nuestros bienes raíces y nuestra mejor ejecutoria; que, en fin, en la eterna mudanza de las cosas, ellos sólo se salvarán —y con ellos acaso una parte, lo mejor, de nuestra propia personalidad— de los ultrajes del tiempo y de la indiferencia o de la injusticia de los hombres.

Todo esto es evidente; pero también es cierto que, sin teorías e hipótesis, nuestro caudal de hechos positivos resultaría hartamente mezquino, acrecentándose muy lentamente. La hipótesis y el dato objetivo están ligados por estrecha relación etiológica. Aparte de su valor conceptual o explicativo, entraña la teoría valor instrumental. Observar sin pensar es tan peligroso como pensar sin observar. Ella es nuestra mejor herramienta intelectual; herramienta, como todas, susceptible de mellarse y de enmohecerse, necesita de continuas reparaciones y sustituciones, pero sin la cual fuera casi imposible labrar honda brecha en el duro bloque de lo real.

[HLC, pp. 183-185.]

(15)

“Quizás —me decía— el cruce fundamental de las vías ópticas está fatalmente ligado al mecanismo físico de la visión. Busquemos, pues, en este mecanismo la razón lógica de tal organización. Una vez averiguada, nada será más fácil de explicar, a título de disposiciones compensatorias y correctoras, las decusaciones primordiales de las vías motrices y sensitivas”.

Y dando de mano a otras conjeturas, se apoderó de mí, obsesionante, el siguiente pensamiento: *Todo tendría llana explicación, admitiendo que la percepción correcta de un objeto implica la congruencia de las superficies cerebrales de proyección o representativas de cada plano del espacio*. Por tanto, para que la percepción mental se unifique y concuerde exactamente con la realidad exterior, o, en otros términos, para que la imagen aportada por el ojo derecho se continúe con la aportada por el ojo izquierdo, es de todo punto necesario el entrecruzamiento lateral de las vías ópticas: *cruce total* en los animales de *visión panorámica*; *cruce parcial* en los animales dotados de *campo visivo común*.

[HLC, p. 200.]

(16)

No soy, en realidad, un sabio, sino un patriota; tengo más de obrero infatigable que de arquitecto calculador [...]²¹. La historia de mis métodos es

muy sencilla: es la vulgarísima historia de una voluntad indomable resuelta a triunfar a toda costa. Al considerar melancólicamente, allá en mis mocedades, cuánto habían decaído la Anatomía y la Biología en España y cuán escasos habían sido los compatriotas que habían pasado a la historia de la Medicina científica, tomé el firme propósito de abandonar para siempre mis ambiciones artísticas, dorado sueño de mi juventud, y lanzarme osadamente al palenque internacional de la investigación biológica. Mi fuerza fue el sentimiento patriótico; mi norte, el enaltecimiento de la toga universitaria; mi ideal, aumentar el caudal de ideas españolas circulantes por el mundo, grajeando respeto y simpatía para nuestra Ciencia, colaborando, en fin, en la grandiosa empresa de descubrir la naturaleza, que es tanto como descubrirnos a nosotros mismos.

[...] Harto modestos son los lauros conquistados; mas si en algo los estimáis, bríndolos de todo corazón a la Universidad española, como ofrenda del discípulo reverente al *alma mater*, y con este noble orgullo con que el soldado consagra a la Virgen que le amparó en trances difíciles, el humilde trofeo ganado en playas remotas. [...]

He nombrado a la patria y deseo que, en tan solemne ocasión, sea ésta la última palabra de mi desaliñado discurso. Amemos a la patria, aunque no sea más que por sus inmerecidas desgracias. Porque “el dolor une más que la alegría”, ha dicho Renan. Inculquemos reiteradamente a la juventud que la cultura superior, la producción artística y científica originales constituyen labor de elevado patriotismo. Tan digno de loa es quien se bate con el fusil como el que esgrime la pluma del pensador, la retorta o el microscopio. Honremos al guerrero que nos ha conservado el solar fundado por nuestros mayores. Pero enaltezcamos también al filósofo, al literato, al jurista, al naturalista y al médico, que defienden y afirman enérgicamente en el noble palenque de la cultura internacional el sagrado depósito de nuestra tradición intelectual, de nuestra lengua y cultura, en fin, de nuestra personalidad histórica y moral, tan discutida y a veces tan agraviada por los extraños.

[HLC, pp. 233-234.]

(17)

Lugar común es que los descubrimientos científicos son función de los métodos. Aparecida una técnica rigurosamente diferenciadora, síguese inmediatamente, en serie lógica y casi de modo automático, impensados esclarecimientos a problemas antes inaccesibles, o insuficientemente resueltos. Y, si esto es verdad con relación a todas las ciencias naturales, lo es de señaladísimma manera en los dominios de la histología. Para el histólogo cada progreso de la técnica tintorial viene a ser algo así como la adquisición de nuevo sentido abierto hacia lo desconocido. Como si la naturaleza hubiese propuesto ocultar a nuestras miradas el maravilloso artificio de la organización, la célula, el misterioso protagonista de la vida, se recata obstinado en la doble invi-

sibilidad de lo pequeño y de lo homogéneo. Texturas formidablemente complejas preséntanse al microscopio con la albura, igualdad de índice de refracción y virginidad estructural de una masa gelatinosa [...].

Por eso, cuando el azar permite a un investigador crear un nuevo método tintorial-selectivo, o perfeccionar felizmente alguno de los conocidos, la histología ensancha su horizonte sensible. Y la cosecha de hechos nuevos y significativos, la catalogación de las formas y estructuras, efectúase llana y descansadamente, como quien siega a placer un trigal sembrado por otros. Algo de eso me ocurrió al explotar sistemáticamente la fórmula de impregnación del nitrato de plata reducido, [...].

Ya en el primer trabajo aparecido en mi Revista, la cosecha de hechos nuevos o de consolidación de los poco conocidos, fue considerable [...].

4 [...] Esta propiedad resultó tanto más preciosa cuanto que carecíamos por entonces de un método regular susceptible de comprobar y contrastar corrientemente en el cerebro y médula espinal las arborizaciones nerviosas pericelulares reveladas por el cromato de plata. En presencia de las elegantísimas preparaciones del cerebelo, donde las *cestas*, las *fibras musgosas* y *trepadoras* aparecían nítidas, transparentes, con matices enérgicos y variados, y *teñidas por completo sin la menor laguna tintorial*, mi alegría fue inmensa. Habían quedado para siempre pulverizadas las objeciones de los adustos impugnadores del método de Golgi, siempre recelosos de que las siluetas de cromato de plata no tradujeran disposiciones preexistentes. [...]

9. Mi ansiosa curiosidad llevóme después a ensayar reiteradamente el nuevo recurso analítico en los embriones y animales recién nacidos; y advertí que la coloración se obtiene en los elementos y fibras nerviosas en vías de evolución con más constancia e intensidad todavía que en el adulto. Además, la relativa simplicidad estructural y brevedad de las distancias en los embriones permite resolver problemas de organización casi inabordables en los animales llegados al pleno desarrollo.

[HLC, pp. 251-255.]

(18)

No sería completo el inventario de la labor de 1904 si no se recordara que, en dicho año, di feliz acabamiento a mi obra magna en tres volúmenes, titulada *Histología del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados* (Madrid, 1899 a 1904) De la cantidad de trabajo puesto en ella, durante los cinco años que duró la impresión, darán idea las 1.800 páginas de texto en 4º mayor y sus 887 grabados originales, casi todos de gran tamaño. Comprenderá el lector que al redactar tan voluminoso libro, donde se resumía y completaba una obstinada labor de quince años, antes busqué honra que provecho. Y, sin pecar de modesto o petulante, puedo decir que no erraron mis cálculos. Hay trabajos para los cuales no existe más galardón que el sentimiento de la propia estima y la aprobación de los doctos. En aquella ocasión, mis esfuerzos y

desvelos alcanzaron la única recompensa a que yo aspiraba: los elogios respetuosos de la crítica y los lisonjeros juicios de los sabios más prestigiosos.

[HLC, pp. 257-259.]

(19)

Ambos estudios respondieron a cierto estado circunstancial de opinión. Tras largo periodo de plácido y casi indisputado señorío de la doctrina neuronal, cuyas principales pruebas objetivas tuve, según recordará el lector, la fortuna de aportar, renació con increíble pujanza, en determinadas escuelas, el viejo y casi olvidado error del *reticularismo* y otras similares extravagancias especulativas (*teoría catenaria*, etc.). Diríase que ciertos espíritus, propensos al misticismo, son molestados por las verdades sencillas y patentes. [...] Confiando poco, sin duda, en alcanzar la victoria en el terreno franco de la morfología neuronal adulta, escogieron para impugnar el neuronismo el campo, al parecer más propicio, de *la regeneración de los nervios y la neurogénesis embrionaria*. [...]

Caudillo y estrategia, por el doble derecho del talento y de la gallardía crítica, de esta lúcida hueste vino a ser Alfredo Bethe, docente de la Universidad de Estrasburgo, a quien hicieron justamente famoso sus impresionantes estudios sobre las neurofibrillas de los vertebrados.

[...] ¿Quién ignora, además, que la verdad, aún indefensa, acaba por prevalecer? Mas ante la arrolladora masa del error y ante los reiterados requerimientos de mis amigos, vime obligado a hacer alto en mi camino y descender a la palestra, doliéndome mucho tener que gastar quizá dos o tres años en investigaciones anatomopatológicas, cuyo fruto no podía ser otro que confirmar verdades demostradas hacía tiempo por Waller, Ranvier, Vanlair, Stroebe y otros muchos sabios. Al final de la campaña tuve, sin embargo, el consuelo de ver que no se había perdido enteramente el tiempo. Sobre fortalecer varias conclusiones clásicas, algo inseguras a causa de insuficiencias metodológicas, conseguí recoger bastantes observaciones originales no desprovistas de valor.

[HLC, pp. 264-265.]

(20)

Huelga decir que la maltratada *concepción neuronal* salió de la prueba favorecida y subyugante. Lejos de hallar, según esperaban sus adversarios, en el tema de la regeneración nerviosa insuperables dificultades, encontró, por el contrario, nuevos argumentos, a cuya luz no pocos fenómenos enigmáticos de la estructura y el mecanismo vegetativo del protoplasma nervioso recibieron inesperados esclarecimientos.

El otro trabajo aludido al principio del presente capítulo versó sobre la *Génesis de los nervios y expansiones neuronales en el embrión*. Como era de presumir, conseguí corroborar, con ayuda del nuevo método, todas las interesantes revelaciones hechas en 1890 con auxilio de la reacción cromoargéntica [...].

Aunque con algunas variantes de apreciación, casi todos los autores convenían en que es imposible la regeneración de la *sustancia blanca* de la médula espinal, cerebro, cerebelo, etc., acaso por ausencia de elementos orientadores o *células de Schwann*. Mis observaciones, recaídas en el *nervio óptico y médula espinal*, confirmaron en principio la precedente conclusión; pero demostraron también que la irregenerabilidad no es ley fatal e ineluctable, sino resultado secundario del ambiente físico o químico, desfavorable al crecimiento de los retoños.

[HLC, pp. 271-273.]

(21)

Penetrado hartamente de la psicología de ciertos sabios y de la intención de la nueva campaña, procuré conducirme en mis réplicas con perfecta ecuanimidad y justicia, persuadido de que, en esta clase de lides, pasión y razón suelen estar siempre en posición inversa. Desenténdime, pues, de todos los ataques personales y fuime derechamente al terreno de la observación.

[HLC, p. 289.]

(22)

Creo, sinceramente, sin temor a incurrir en la nota de presuntuoso, que los argumentos de hecho esgrimidos por mí contra las teorías hartamente discordantes de Held y de Apathy, son en el estado actual de la ciencia irrefutables. Al menos hasta ahora nadie ha conseguido refutarlos.

[HLC, p. 292.]

(23)

Ellos prueban que la creación de retoños y su orientación a través de los diversos tejidos hállase condicionada por la liberación, en torno a fibras y células, de fermentos activadores de la asimilación protoplásmica. Estos agentes catalíticos (*substancias neurotrópicas*) son fabricados por el tejido *conectivo embrionario*; pero muy señaladamente por las *células de Schwann* de los tubos nerviosos ordinarios en trance de regeneración.

En condiciones normales, los citados reclamos faltan en los centros, frustrándose por consiguiente la regeneración de las fibras de la sustancia blanca interrumpida. Mas en cuanto concurren circunstancias experimentales favorables, la tendencia regenerativa, latente en las fibras de los centros, se despierta y alcanza extraordinaria pujanza.

En la médula espinal, dichas condiciones favorables se establecen a menudo, consecutivamente a la sección simultánea de la sustancia blanca y raíces sensitivas y motoras. Iniciada en estos conductores, con la degeneración de las células de Schwann, la liberación de sustancias neurotrópicas que se difunden hasta el territorio de los cordones medulares mismos, los axones,

antes morosos y como inertes, crecen activamente; no es raro verlos invadir el espesor de las raíces, progresando por ellas durante largas distancias [...]

Lo mismo ocurre en el cerebro. Si, conforme ha probado Tello²² en sus brillantes experimentos, se introduce en una herida cerebral un segmento del nervio degenerado, los axones correspondientes a las pirámides, conductores los más apáticos y rebeldes a todo proceso neoformador, sacuden su inercia, entran en turgescencia productiva y proyectan larguísimos retoños, que asaltan el secuestro nervioso con la misma acometividad y potencia de crecimiento características de los renuevos del nervio ciático interrumpido. [...]

Tales hechos, de gran trascendencia biológica, refutan definitivamente el dogma, generalmente admitido, de la *irregenerabilidad esencial de las vías centrales*. Tamaña incapacidad productiva constituye propiedad contingente y adventicia, motivada, según dejamos dicho por la ausencia irremediable, dentro de la sustancia blanca y gris de fuentes secretoras de agentes catalíticos o materias orientadoras. [...]

Mis estudios en los centros traumatizados (médula, cerebro y cerebelo) revelaron además la existencia de notables *fenómenos de compensación* o, si se quiere, de adaptación morfológicas de las neuronas a las condiciones fisiológicas artificiales provocadas por la mutilación. Cuando a una célula nerviosa se le amputa un trozo axónico no muere por ello necesariamente, como no sucumbe un individuo privado de un miembro; antes bien, procura sacar el mejor partido posible de la nueva situación, eliminando el segmento inútil del conductor (el callejón sin salida, como si dijéramos) y manteniendo y reforzando sus colaterales, la última de las cuales se convierte en rama terminal. [...]

Los precedentes hechos enseñan que la morfología de las células nerviosas *no obedece a causa inmanente y fatal, mantenida por herencia, como ciertos autores han defendido, sino que depende enteramente de las circunstancias actuales físicas y químicas del ambiente.*

[HLC, pp. 299-303.]

(24)

En fin, *a priori*, parece poco verosímil que la naturaleza tan fiel cumplidora de la división de trabajo, abandone este principio en el órgano más diferenciado y perfecto, encomendando actividades tan diversas como la percepción y el recuerdo, a una mínima pléyade neuronal.

Centros conmemorativos primarios y secundarios. Los centros conmemorativos son probablemente de dos categorías: *focos primarios*, donde se depositan los residuos de la percepción de los objetos y donde tiene lugar el reconocimiento de las nuevas imágenes, y verosímelmente también las operaciones intelectuales y volitivas más sencillas (identificación, diferenciación, deseo, etc.); y *focos secundarios*, donde se depositan los residuos de residuos, o sean las imágenes combinadas, que ya no son copia meramente simplificada de un objeto exterior, sino síntesis de elementos pertenecientes a diversas

imágenes conmemorativas primarias. Estas nuevas representaciones, correspondientes a las ideas de los filósofos, han perdido casi enteramente su carácter proyectivo y espacial, presentándosenos, por esto mismo, como desasidas de la realidad exterior y como si fueran el proyecto puro de la actividad del *yo*. Dentro de tales centros, o acaso en otros de carácter aún más elevado (¿centros conmemorativos terciarios?) se depositaría también el fruto de la imaginación constructiva científica y las creaciones de la fantasía literaria, es decir, todas aquellas formaciones ideales complejas y sistemáticas edificadas a impulso de la reflexión, del estudio y de la experiencia.

[HSNHV, pp. 1129-1130.]

(25)

Necesidad del cuerpo calloso. La proposición precedente justifica, en nuestro sentir, la existencia del cuerpo calloso. En efecto, siendo bilateral el asiento de la imagen preceptiva y monolateral el área donde se conservan los residuos íntegros de la misma, resulta de toda necesidad la presencia de dos especies de fibras de asociación o al menos de dos órdenes de colaterales: *asociativas directas*, que conduzcan la mitad homolateral de la imagen al foco representativo; y *asociativas comisurales o callosas* que transmitan a este mismo centro la parte de la imagen proyectada en el foco perceptor del otro hemisferio.

[HSNHV, p. 1132.]

(26)

El presente opúsculo, más que pugna polémica, casi siempre estéril, será la exposición sucinta de las observaciones contrarias a la concepción de APATHY, BETHE Y HELD. Mi propósito es describir brevemente *lo que he visto* en cincuenta años de trabajo y lo que cualquier observador, exento de prejuicios de escuela, puede fácilmente comprobar, no en tal cual célula nerviosa, acaso mal fijada o de tipo anormal, sino en millones de células vigorosamente coloradas por diversos métodos de impregnación.

Nos impulsa, además un afán de claridad. El reticularismo, aún defendido por sus más autorizados y brillantes adalides, aparece siempre nebuloso y contradictorio. Cada antineuronista defiende obstinadamente una fórmula personal con pocos puntos de contacto con las sostenidas por sus congéneres. Y, lo que es más grave, todas ellas muy poco conciliables con los datos positivos aportados por la fisiología, la patología, la ontogenia y la filogenia del sistema nervioso. Al revés del neuronismo, cuya base se robustece y ensancha al influjo de la neurogenia, regeneración nerviosa, la fisiología y la patología.

Claro es que la técnica del porvenir puede aportar argumentos nuevos e insospechados a favor de la tesis reticularista o de otras concepciones. Una pequeña mejora en el rendimiento de un método o un descubrimiento histológico de alcance general, pueden obligarnos a modificar nuestras conclusio-

nes. Más hoy por hoy esta revisión no parece próxima ni probable. Podemos, pues, adoptar, sin reservas, la genial doctrina de HIS, FOREL y de KÖLLIKER, puesto que se apoya en innumerables hechos concordantes, recogidos en el sistema nervioso de vertebrados e invertebrados.

[¿NR?, pp. 1-2.]

(27)

De todos modos, el esclarecimiento del modo de conexión de las innumerables neuritas endógenas y exógenas, colaterales y terminales, brotadas de las fibras *talámicas*, de las *callosas* y de *asociación*, constituye problema inabordable actualmente. En el pondrán a prueba su sagacidad y paciencia muchas generaciones de futuros neurólogos.

[¿NR?, p. 104.]

(28)

Creemos haber aducido numerosas pruebas concluyentes de la doctrina neuronal. Detallarlas todas hubiera exigido un libro. Para nosotros, como para los observadores de la primera época (KÖLLIKER, RETZIUS, VAN GEHUCHTEN, ATHIAS, DUVAL, MARINESCO, etc.), no se trata de una teoría más o menos verosímil, sino de un hecho positivo. ¿Qué en algunos casos y mediante ciertas técnicas se observan imágenes dudosas? No lo negamos. Mas el neurólogo tiene el deber inexcusable —común a todos los investigadores científicos— de distinguir lo aparente de lo real, el hecho técnico fortuito del hecho preexistente y general. Y a la hora de juzgar debemos despersonalizarnos, olvidar prejuicios seductores, propios o ajenos, y ver las cosas, según decía GRACIÁN, como si fueran contempladas por primera vez. Y no temamos a las invenciones técnicas futuras, porque si los hechos han sido observados, ellos perdurarán, aunque cambien las interpretaciones.

No somos exclusivos ni dogmáticos. Tenemos a gala conservar una flexibilidad mental que no se avergüenza de rectificaciones. La discontinuidad neuronal, evidentísima en innumerables ejemplos, pudiera padecer excepciones.

[¿NR?, p. 141.]

(29)

Él (el hombre de ciencia) acierta exclusivamente a comprender algo de ese lenguaje misterioso que Dios ha escrito en la Naturaleza; y a él solamente le ha sido dado desentrañar la maravillosa obra de la Creación para rendir a lo Absoluto el culto más grato y acepto, el de estudiar sus portentosas obras, para en ellas y por ellas conocerle, admirarle y reverenciarle.

[R y C, p. 75.]

NOTAS

¹ ¿Neuronismo o Reticularismo? *Las pruebas objetivas de la unidad anatómica de las células nerviosas*. Editada en 1952 por el Instituto Cajal del CSIC (¿NR?) [FRS].

² Caroni, P., “Driving the growth cone”, *Science*, 281:1465-1466, 1998 [FRS].

³ S. R. y Cajal. *Estudios sobre la degeneración y regeneración en sistema nervioso*, N. Moya, Madrid, 1913-1914 [FRS].

⁴ *Neuron* 20: 413-426 [FRS].

⁵ Libro consagrado a la juventud española. 6ª edición. Madrid, 1923 [R y C] [FRS].

⁶ “Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse”, *Arch. J. Psychiatr. Bd. XVIII*

⁷ “Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark”, 1889.

⁸ “Histologischen Mittheilungen”, *Aus den. Sitzungh. Des Phys. Med. Gesellschaft. Nov. 1889.*

⁹ *Vom Bau der thierischen Körper*. Bd. I, 1868; “Ueber sogenannte Leidigsche Punktsubstanz”.

¹⁰ “Zentrales Nervensystems”, *Morphol. Jahrbuch*, XII 1886.

¹¹ *Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes*, etc, 1886.

¹² “Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse” *Arch. F. Psychiat. Bd. XVIII.*

¹³ “Die Neuroblasten und deren Entstehung im Embryonalen Mark” *Abhandlungen der math. Phys. Classe der Königl. Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften*. Bd. XV, num. 4, 1889.

¹⁴ *Loc. Cit.*

¹⁵ Mi trabajo de 1890 tocante a la evolución ontogénica de la médula espinal lleva por título: “Sobre la aparición de las expansiones celulares de la médula embrionaria”. *Gaceta Sanitaria de Barcelona*, 10 de agosto de 1890. De esta monografía, adornada con muchos dibujos, se hizo una traducción, con importantes ediciones, para el *Anatomischer Anzeiger*, núms. 21 y 22, 1890, bajo el título: *A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet?*

¹⁶ El profesor His quedó encantado con mi encuentro del *cono de crecimiento*, según me expresaba en una de sus cartas. Su satisfacción se justificaba recordando que, merced a este hallazgo, quedaron refutadas las objeciones de Hensen y vino a ser sólidamente cimentada la concepción mono-celular del crecimiento continuo del axón y demás expansiones neuronales.

¹⁷ Mis trabajos sobre este punto son los siguientes:

Cajal, “Sobre ciertos elementos bipolares del cerebelo y algunos detalles sobre el crecimiento y evolución de las fibras cerebelosas”. *Gaceta Sanitaria de Barcelona*, 10 de febrero de 1890. Con seis grabados.

Idem, “Sobre las fibras nerviosas de la capa granulosa del cerebelo”. *Revista Trimestral de Histología normal y patológica*, Marzo de 1889.

De los precitados trabajos hicieron traducciones publicadas en el *Monatschrift Anat. U. Physiol. del Dr. Krause*. Véase el Bd. VII, Hef. 1, y el Bd. VII, Hef. 11, 1890.

¹⁸ Cajal, “Significación fisiológica de las expresiones protoplásmicas y nerviosas de la sustancia gris”. *Congreso Médico Valenciano*, sesión del 24 de junio de 1891. Se publicó también en la *Revista de ciencias médicas de Barcelona*, núms. 22 y 23, 1891.

¹⁹ Van Gehuchten, “Nouvelles recherches sus les ganglions cerebro-spinaux”. *La Cellule*, t. VIII, fasc. 2, 1892, etc.

²⁰ Cajal, “Reglas y consejos sobre la investigación biológica”. Discurso de recepción de la Academia de Ciencias, 1894.

²¹ Del discurso de agradecimiento al homenaje que le tributó la Universidad de Madrid en 1999.

²² Tello, “La influencia del neurotropismo en la regeneración de los centros nerviosos”, *Trab. Del Lab. De Invest. Biol.* T. IX, 1911. Con ocho grabados.