



La Razón histórica. Revista hispanoamericana de Historia de las ideas. ISSN 1989-2659e.

La obra científica de Santiago Ramón y Cajal.

José Alsina Calvés

Licenciado en Biología (Universidad de Barcelona). Master en Historia de las Ciencias y Doctor en Filosofía (España).

Santiago Ramón y Cajal ha sido, sin duda, el científico español de más talla, tal como certifica su galardón con el Premio Nobel. En este artículo vamos a ocuparnos de la génesis, desarrollo y elaboración de su obra científica, que fue el fundamento de las actuales neurociencias, pero también del medio intelectual y científico, tanto europeo como español, en que se desarrolló su trabajo.

LAS CIENCIAS DE LA VIDA EN EL SIGLO XIX

La obra de Cajal se desarrolla en lo que podríamos llamar las ciencias biomédicas. Aunque estudio medicina prácticamente nunca ejerció como médico (si exceptuamos su etapa de médico militar), y aunque ocupó la cátedra de Histología y Anatomía Patológica de la Universidad de Barcelona sus intereses le llevaron al cultivo de la histología. En este sentido Cajal puede ser considerado un biólogo más que cualquier otra cosa¹.

Veamos pues cual era la situación de la biología o de las ciencias de la vida cuando Cajal inició su carrera científica.

El positivismo como marco filosófico general

Entendemos por positivismo² la tradición filosófica que se inicia en la obra del filósofo francés Augusto Comte (1798-1857) y cuya obra principal fue el *Discurso sobre el espíritu positivo* (1844). El positivismo podemos resumirlo en tres rasgos fundamentales:

La idea de que la ciencia (entendida como ciencia natural) es la forma superior y definitiva del conocimiento humano. La ciencia se caracteriza por obtener

¹ Así lo califica Pedro Laín Entralgo en su libro *Dos biólogos: Claude Bernard y Santiago Ramón y Cajal*, Ed- Espasa Calpe, Buenos Aires –México, 1949.

² Ver José Alsina Calvés (1997) "El positivismo, ideología de la sociedad industrial" *Hespérides*, vol. II, n. 12, pp. 994-1009.

conocimiento a partir de un “método científico” que, según la concepción positivista, debe ser inductivo, es decir, llegar a proposiciones generales (leyes) a partir de los hechos. Todo conocimiento que no esté fundado en hechos es rechazable, y, por esa razón, el positivismo rechaza la metafísica y cualquier filosofía especulativa.

Una clasificación de las ciencias, que incluye a la sociología pero que rechaza la psicología.

Una determinada teoría de la historia. Para el positivismo la historia de toda cultura o civilización atraviesa tres etapas: la *mítica o religiosa*, en la que la interpretación del mundo se fundamenta en la intervención de dioses (o de un Dios), y cuya figura más representativa es la del sacerdote; la *metafísica*, en la que la interpretación del mundo se fundamenta en principios abstractos, y cuya figura más representativa es la del filósofo especulativo; finalmente la *científica o positiva*, auténtica edad adulta de la humanidad, cuyas figuras más representativas son el científico y el técnico, y cuya única filosofía legítima es la positiva, es decir, una clasificación sobre el método y la clasificación de las ciencias.

Cajal, aunque nunca fue un positivista dogmático, estuvo altamente influenciado por esta corriente de pensamiento. De aquí su insistencia metodológica en la importancia de los hechos y de la observación, tanto en la investigación como en la docencia, y su rechazo a la filosofía krausista, de matriz idealista, a pesar de compartir con los krausistas muchos ideales regeneracionistas y pedagógicos.

El darwinismo

Uno de los acontecimientos más importantes para la historia de la ciencia (y del pensamiento en general) fue la publicación en 1859 de *El Origen de las Especies* de Charles Darwin³. Darwin participó en la expedición científica del Beagle entre los años 1831 y 1836, y con los datos y experiencias recogidos en la misma y en sus posteriores investigaciones, maduró su libro, resumible en tres tesis: todas las especies vivientes proceden de la paulatina transformación de otras anteriores; esta transformación tiene su causa en la lucha de los individuos por su existencia, pues subsisten los más aptos, los mejor adaptados, y los caracteres fisiológicos y morfológicos adquiridos se transmiten hereditariamente a la descendencia.

El prestigio científico y popular del darwinismo fue rápido y estruendoso, sobre todo debido a la divulgación del mismo que efectuaron el filósofo Herbert Spencer y el naturalista Ernst Haeckel. Comenta Cajal en sus memorias que “en la tertulia del Suizo rendimos veneración hacia el evolucionismo y sus pontífices, Darwin y Haeckel”.

En una serie de obras escritas entre 1862 y 1893 Spencer construyó sobre la evolución todo un sistema filosófico que permitía dar cuenta del curso progresivo

³ Ver P: García Barreno (2001) “Las ciencias de la vida en la época de Cajal”, en González de Posada, F., González Redondo, F.A. y Trujillo Jacinto del Castillo, D. (eds.) *Actas del I Simposio “Ciencia y Técnica en España de 1898 a 1945: Cabrera, Cajal, Torres Quevedo”*. Lanzarote, Amigos de la Cultura Científica.

del universo. A su vez Haeckel, profesor de zoología de la Universidad de Jena, se convirtió en sumo apóstol del darwinismo. En su *Morfología general de los organismos*, de 1866, inició una síntesis entre darwinismo y morfología idealista, mientras que en sus obras de divulgación para el gran público, *Historia Natural de la Creación y Los enigmas del Universo*, mezcló la teoría de la evolución con el monismo filosófico, el radicalismo político y la polémica antirreligiosa.

El influjo del darwinismo fue tan grande que incluso al entrar en un periodo de decadencia, en torno a 1900⁴, nadie pensó en volver al creacionismo, sino que se recurrió a teorías evolutivas alternativas (mutacionismo, lamarckismo, ortogénesis).

El eco del darwinismo llegó pronto a España⁵. En 1867, antes de que *El Origen de las Especies* fuera traducido al español (pero traducido ya al francés), José de Letamendi, patólogo y profesor de la Universidad de Barcelona, pronunció una conferencia en el Ateneo catalán en la que criticó al materialismo de Comte, pero con referencias también a Lamarck y a Darwin.

En la primera parte de la década de los 70, y aprovechando la eliminación de la censura por la Revolución de 1868, fueron numerosas las manifestaciones de darwinismo (conferencias, discursos artículos) e incluso lecciones universitarias sobre darwinismo, o transformismo. A partir de 1874 se introduce de nuevo la Religión en la enseñanza universitaria, y hay una cierta regresión, pero ya nada puede impedir que las ideas darwinistas se sigan propagando.

Fue uno de los pioneros el profesor de Historia Natural de la Universidad de Sevilla, Antonio Machado Núñez (padre del poeta), que publicó en 1872 un artículo titulado "Darwinismo" e introdujo la teoría de la evolución en sus clases. El mismo año, Augusto González de Linares introdujo el tema de la evolución en la Universidad de Santiago, donde había sido nombrado catedrático recientemente. El acontecimiento despertó gran expectación.

También en los Institutos de segunda enseñanza hizo su entrada el darwinismo. El mismo año 1872 el profesor de Historia Natural del Instituto de Granada, Rafael García Álvarez, habló de la teoría de la evolución en su conferencia de inicio de curso. El Obispo de Granada condenó la conferencia, incluyéndola en el Índice de libros prohibidos.

Un episodio similar tuvo lugar en Canarias, concretamente en Las Palmas, cuando Chil y Naranjo publicó un trabajo sobre la prehistoria canaria en 1876, *Historia Natural de las Islas en 10 fascículos*, con un claro enfoque evolutivo y darwinista. El Arzobispo José M^a Urquinaona y Bidot publicó una carta pastoral en la que prohibía la lectura del libro, al que calificaba de "obra falsa, impía, escandalosa y herética".

⁴ Ver Bowler, O. (1985) *El eclipse del darwinismo: Teorías evolucionistas antidarwinianas en las décadas en torno a 1900*. Barcelona, Ed. Labor.

⁵ Ver M. de Unamuno Adarriaga (2002) "El impacto de teoría de la evolución darwinina en España", en González de Posada, F., González Redondo, F.A. y Trujillo Jacinto del Castillo, D. (eds.) *Actas del II Simposio "Ciencia y Técnica en España de 1898 a 1945: Cabrera, Cajal, Torres Quevedo"*. Lanzarote, Amigos de la Cultura Científica.

Entre los años 1889 y 1911, en que Odón de Buen (1863-1945) fue catedrático de zoología en la Universidad de Barcelona, la supuestamente culta y avanzada sociedad catalana se escandalizó por la defensa del darwinismo que realizaba el naturalista aragonés. Odón de Buen acabó perdiendo la cátedra y siendo trasladado a Madrid (R.O. de noviembre de 1911)⁶ a pesar del apoyo de los propios estudiantes y del general Valeriano Weyler, capitán general de Cataluña.

No todo fueron condenas por parte de la Iglesia. El dominico Juan González de Arintero, profesor de Biología en los Dominicos de San Esteban de Salamanca, asumió con entusiasmo las ideas darwinianas. Escribió *La evolución y la filosofía cristiana*, del que se publicó la primera parte en 1898. Arintero, que fue muy amigo de Miguel de Unamuno y muy admirado por Ramiro de Maeztu, afirmó que no había contradicción entre *El origen de las especies* y *La Biblia* (que es actualmente la tesis oficial de la Iglesia Católica) y que las ideas materialistas e inaceptables sobre el origen del hombre se debían a Haeckel y no a Darwin.

El darwinismo impactó profundamente en la ciencia española. Así ocurrió con la escuela histológica española, representada fundamentalmente por Luis Simarro (1851-1921), por su discípulo Nicolás Achucarro y, evidentemente, por Cajal.

Parece ser que Simarro leyó a Darwin siendo muy joven, en 1868 en una traducción francesa, siendo estudiante de Medicina en Valencia. Simarro impartía clases de ciencias en un colegio religioso, del que fue expulsado cuando los frailes descubrieron el libro en su cuarto. Esto demuestra que antes que el libro de Darwin fuera traducido al castellano sus ideas ya eran conocidas.

Cajal leyó a Lamarck, a Darwin y a Spencer durante el curso académico 1874-75, es decir, cuando ya se había licenciado en medicina. También leyó a Haeckel, cuya ley biogenética califica de “jugosa y elegante, pero inaceptable por exagerada”. El enfoque evolutivo en el estudio comparado del sistema nervioso del hombre y los vertebrados resulta evidente. Cajal calificó al cerebro humano como “el último término de la evolución de la materia viva y la máquina más complicada que nos ofrece la naturaleza”.

La teoría celular

El siglo XIX vio surgir las dos grandes teorías sobre las que se desarrollará la biología: el darwinismo y la teoría celular. Si la primera tiene importancia para entender la obra de Cajal, la segunda es fundamental. En realidad, el trabajo de Cajal sobre la neurona y la histología del sistema nervioso es la última consecuencia de la teoría celular.

La historia de la célula nos remonta al siglo XVII. En este sentido es preciso señalar que la historia del conocimiento de la célula está ligada a una tradición experimental: la del microscopismo, es decir, a la construcción de microscopios y a las técnicas de observación, pero también a la elaboración de conceptos teóricos capaces de interpretar lo observado. Estos dos elementos, el práctico y el teórico, condicionaron el desarrollo de los conocimientos sobre la célula.

⁶ Juan Vernet (1975) *Historia de la ciencia española*. Madrid, Instituto de España, Cátedra “Alfonso X El Sabio”, p. 268.

El primero en observar células, y darles este nombre, fue el inglés Robert Hooke en 1667. Con un microscopio fabricado por él mismo, Hooke observó una lámina delgada de corcho, y observó que esta sustancia “estaba perforada y llena de poros como un panal”. La analogía con el panal le sugirió el nombre de *célula*.

Al ampliar sus observaciones a otros materiales de origen vegetal (medula de sauco, pulpa interna de las zanahorias, diversas cañas) observó estructuras porosas parecidas. Falto de elementos teóricos, Hooke interpretó sus células como pequeñas vesículas llenas de aire, que explicaban las propiedades físicas del corcho (ligereza, compresión, impermeabilidad).

Hooke publicó sus observaciones en su libro *Micrographia*, conjunto variopinto de estudios microscópicos, sobre materiales muy variados, realizados mediante un programa baconiano de observación. En algún momento se plantea la posibilidad de que sus células sean secciones de vasos o conductos por los que circulan los jugos vegetales, e incluso la posibilidad de observar estructuras parecidas en los animales. Las láminas y dibujos ilustran el texto con precisión notable.

Otros contemporáneos a Hooke realizaron observaciones análogas. Grew, en su libro *Anatomy of Vegetables Begun* describió los tejidos vegetales como una red de fibras de extraordinaria complejidad. Leeuwenhoek, un comerciante de paños de Delft, con microscopios simples construidos por el mismo, observó infusorios, espermatozoides, glóbulos rojos nucleados de peces e incluso bacterias. Malpighi también realizó observaciones citológicas.

Pero no puede atribuirse a ninguno de estos autores la paternidad de la célula, aunque a Hooke se le deba el nombre. Sus observaciones eran, antes que nada, una fuente de admiración que servía de base a una meditación religiosa o filosófica. Además su atención se fijaba más en las paredes de la célula que sobre su contenido. Faltaba una teoría de la vida en que encajar sus observaciones. En biología el microscopio llegó demasiado pronto. Tal como escribió Jacob “para que un objeto científico sea accesible a la experiencia, no basta con descubrirlo, hace falta un teoría dispuesta a aceptarlo”.

La teoría tardaría en llegar. Durante el siglo XVIII no hubo avances significativos, ni el terreno teórico ni en el observacional. Se dio incluso una corriente de reticencia frente a microscopio. El francés Xavier Bichat, que describió y clasificó los diferentes tejidos vivos, se negó a utilizar el microscopio y realizó todas sus observaciones a ojo desnudo.

El siglo XIX, que alumbró el nacimiento de la biología como ciencia, creó las condiciones institucionales, técnicas y teórica para el nacimiento de la teoría celular. Desde el punto de vista institucional el mecenazgo es sustituido por los recursos colectivos. Esta evolución se inició a partir de 1750: en Alemania se crearon cátedras de ciencias en las universidades, siendo Gotinga la primera, en 1759, y en Francia instituciones como el Museo Nacional de Historia Natural. Pero el vínculo institucional entre enseñanza e investigación se desarrolla en el periodo 1800-1850, y son las universidades alemanas las pioneras, con instalación de laboratorios en las cátedras universitarias.

Otro aspecto importante en el tema que nos ocupa es la fabricación de microscopios. De un objeto artesanal, construido por los propios naturalistas, pasa a ser un objeto de fabricación industrial, lo cual lo hace accesible a muchos y abarata su precio. En este sentido tuvo una gran importancia la fundación en 1846 de la empresa óptica Zeiss, por Carl Zeiss (1816-1888) en Jena. A la misma se incorporó como socio el físico Ernst Abbe (1840-1805), profesor de física de Jena. Distinguidos científicos, como el químico Schott (inventor de nuevos vidrios), o los citólogos Hertwig y Flemming, colaboraron con la misma. La empresa Zeiss no solamente introdujo importantes mejoras en la fabricación de los microscopios (lentes acromáticas, corrección de aberraciones esféricas) sino que además inició su producción industrial en cadena, estableciendo la división del trabajo en sus operarios. En 1877 Cajal recibió un microscopio Zeiss de regalo de la Diputación de Zaragoza con motivo de su informe sobre el cólera, instrumento que fue fundamental para sus futuros trabajos.

Las características técnicas de los instrumentos empezaron a definirse de modo objetivo (aumento, campo, poder separador, aberraciones) y su empleo correcto exigía un aprendizaje idéntico para todos los usuarios. La comunicación objetiva sustituyó a la terminología personal, aunque se seguían produciendo errores debidos a artefactos producidos por métodos de preparación muy rudimentarios.

El desarrollo y la normalización de las técnicas microscópicas jugaron un papel fundamental en la génesis de la biología como ciencia unificada del mundo vivo. Esta dejó de ser una metaciencia, es decir una reflexión filosófica sobre ciencias particulares (zoología, botánica, sistemática) para convertirse en un intento de explicación de la vida como fenómeno a partir de paradigmas teóricos, cuyas conclusiones podían someterse a control experimental.

En esta construcción de la biología como ciencia la teoría celular jugó un papel fundamental. El primer paso importante fue la desviación de la atención de las paredes celulares para centrarse en el contenido de la célula. En esta línea Brown describió el núcleo en 1831, y amplió el concepto de célula nucleada a los vegetales. En 1835, Dujardin describió el citoplasma de los infusorios, al que dio el nombre de *sarcoda*.

El progreso del microscopio como medio de observación exigió el avance paralelo de las técnicas de preparación histológica. Hasta mediados del siglo XIX, salvó algún autor como Purkinje que empleó métodos más refinados, la práctica habitual era aplastar o desgarrar los tejidos en fresco. La escasa consistencia de la mayoría de los materiales orgánicos impedía obtener los cortes delgados, extensos y regulares que la investigación exigía. Una de las primeras técnicas empleadas para evitar estos inconvenientes fue la de la congelación: la baja temperatura solía obtenerse mediante la pulverización con éter, o cloruro de etilo, que sería substituido más tarde por ácido carbónico líquido.

Otro recurso técnico fue la inclusión de la pieza en un material solidificable. Al principio se utilizó la goma arábiga, y mezclas de cera y aceite, que fueron posteriormente substituidas por la parafina, el colodión y la celoidina. Los tejidos eran deshidratados y endurecidos, antes de la inclusión, con alcohol o ácido crómico.

Para realizar los cortes se utilizaban al principio simples navajas. En 1838 se idearon cuchillos de hojas paralelas ajustables, y el primer micrótopo fue inventado en 1866 por Wilhem His.

En cuanto a las técnicas de tinción podemos considerar que fueron inventadas por Joseph Gerlach, quien en 1847 inyectó una solución de carmín amoniacal y glicerina en el sistema vascular de diversas plantas. En 1854 descubrió que las soluciones alcalinas de carmín teñían los núcleos celulares de manera selectiva.

A lo largo de los años sesenta y setenta se descubrió la hematoxilina, los colorantes sintéticos y algunas anilinas básicas, como la eosina. Las bases doctrinales o teóricas de la técnica de tinción histológica fueron sentados por Paul Ehrlich, que fue además el principal impulsor de la llamadas “coloraciones dobles” (como la “hematoxilina-eosina”), destinadas a contrastar el núcleo y el citoplasma.

Friedrich Daniel von Recklingshausen inició en 1860 las técnicas de impregnación mediante sales metálicas, que tanta importancia tendrían en los trabajos de Cajal, siendo el nitrato de plata la primera sustancia empleada. Ranvier fue el primero en utilizar esta técnica en el tejido nervioso, y Camilo Golgi desarrolló más tarde el método cromoargentico, que llegó a Cajal a través de su amigo Simarro.

En el terreno de la elaboración doctrinal de la teoría celular hay que citar a Mathias Jacon Schleiden (1804-1881), que en año 1838 publicó *Contribuciones a la fitogénesis*, donde anunciaba la generalidad de la estructura celular en los vegetales. Scheleiden defendía la tesis de la formación libre de las células a partir de una materia desorganizada o blastema.

La primera sistematización de la teoría celular es obra de Theodor Schwann (1810-1882), amigo de Scheleiden y discípulo de Johanes Müller. En su obra *Investigaciones microscópicas sobre la coincidencia entre animales y vegetales es su estructura y crecimiento* (1839) extendió las ideas de Schleiden a todo el conjunto de los seres vivos.

Schwann no se proponía únicamente poner en manifiesto la existencia de una unidad anatómica (la célula) para todos los seres vivos, sino que además trataba de explicar las características de su fisiología por medio de una unidad funcional. Definió la célula, más que por la membrana, por el contenido: una masa citoplasmática con un núcleo en su interior. El desarrollo era consecuencia de su crecimiento y de la formación de otras unidades; otras funciones, como la motriz, estaban ligadas a una diferenciación del contenido. Las actividades metabólicas no se explicaban únicamente por la composición de la materia viva, sino también por su organización, y esta era el resultado de la actividad celular.

Las influencias de la teoría celular se dejaron sentir inmediatamente en la embriología y en el estudio de los protozoos. Kölliker, en 1844, identifico como células a óvulos y espermatozoides, y público en 1861 el primer manual de embriología basándose en la teoría celular. En 1846 H. von Mohl acuñó el término *protoplasma* para referirse al cuerpo desestructurado pero con todas las funciones vitales de los protozoos, que sustituiría al de sarcoda de Dujardin. Por su parte Ehrenberg, en 1839, identificó a los protozoos como organismos completos, con todos los sistemas orgánicos de los organismos superiores; Siebold en 1845, los

identificó como células y Max Schultze, en 1861 identificó los términos “protoplasma” y “protozoo”.

Aunque se atribuye a Schwann la paternidad de la teoría celular, para la versión completa de esta teoría tenían que producirse nuevas aportaciones. Schwann, al igual que Scheiden, pensaba que las células se originaban por diferenciación a partir de una hoja original o *blastema*. Sería Rudolf Ludwig Virchow (1821-1902) quien en su obra *Patología celular*, publicada en 1858, elaboraría la versión definitiva de la misma, al identificar cada célula como descendiente de otra célula, idea resumida en la expresión *Omni cellula e cellula* (toda célula proceda de otra célula), superando definitivamente la teoría del blastema. Su idea se vería completada en 1880 por Flemming, que añadió la continuidad nuclear a la celular: *Omni nucleos e nucleo* (todo núcleo procede de otro núcleo).

La histología del sistema nervioso antes de Cajal

Antes de que Cajal elaborara su teoría de la neurona, incluso antes de la formulación de la teoría celular, la estructura microscópica del sistema nervioso ya había despertado el interés de naturalista y médicos. Ya en el año 1677 Antoine van Leeuwenhoek había observado al microscopio un fragmente de tejido nervioso, y constatado que estaba formado por una red de finas hebras interconectadas. En 1833, Christian Ehrenberg observó células nerviosas ganglionares, pero no llegó a ver su relación con las fibras nerviosas periféricas. Al mismo tiempo, Jan Evangelist Purkinje describió las células nerviosas de la corteza cerebelosa (con las que después trabajaría el propio Cajal), así como las fibras mielínicas. Purkinje fue el primer histólogo que utilizó un micrótopo, lo que le permitió obtener cortes mucho más finos de los órganos nerviosos y mejorar sus observaciones microscópicas.

De forma prácticamente simultánea, Schultze descubrió las neurofibrillas, y Remak describió con precisión las fibras amielínicas. Posteriormente, en 1838, Schwann describió la vaina que envuelve las fibras constitutivas de los nervios (que se llamaría vaina de Schwann). En 1875 Louis Antoine Ranvier indicó que las fibras del sistema nervioso central carecían de vaina de Schwann, y comparó el revestimiento mielínico que envolvía a las fibras nerviosas con el revestimiento aislante de los cables de los tendidos eléctricos.

La aportación doctrinal que unificara, sistematizara y diera sentido a todos estos descubrimientos se produjo en 1865, cuando Otto F.K. Deiters publicó *Investigaciones sobre el cerebro y la médula espinal del hombre y los mamíferos*. En esta obra quedó definida la constitución básica de la célula nerviosa, integrada por un cuerpo celular o *soma*, que contenía el núcleo, y por dos tipos de expansiones: las protoplasmáticas y las nerviosas. Las primeras, en número muy variable, fueron llamadas así por Deiter porque su aspecto interno se diferenciaba muy poco del protoplasma fundamental del soma; posteriormente Wilhem His las denominaría *dendritas* (del griego *dendrón*, árbol) debido a su disposición ramificada. Las prolongaciones nerviosas, o *neuritas*, constituían los elementos centrales de las fibras nerviosas y también se las denominó *axones* o *cilindroejes*.

Los trabajos embriológicos de Kölliker, iniciados en 1841, iban en la línea de considerar que las neuronas eran elementos independientes, lo que explica la buena acogida que este dispensó a las investigaciones de Cajal. Sin embargo Joseph Gerlach, al que ya hemos mencionado como iniciador de las técnicas de tinción histológicas, defendió a partir de 1871 la tesis de que la sustancia gris de los centros nerviosos era una complejísima red integrada por la fusión de las dendritas de las diferentes células, en cuya formación participaban también las ramificaciones últimas de las neuritas. Esta teoría *reticular* se basaba en tinciones realizadas con cloruro de oro, con la Gerlach creyó comprobar la continuidad de las fibrillas terminales de las dendritas con las de las células vecinas.

La teoría reticular de Gerlach fue profundamente modificada por Camilo Golgi (1844-1926), cuyo método de tinción cromoargéntico fue el primer fundamento de la obra de Cajal, y que compartiría con él el premio Nobel de medicina de 1906. Este método consistía en una prolongada inmersión de las preparaciones histológicas en una disolución de nitrato de plata del 0,5 al 1%, después de tratarlas con bicromato potásico o amoniaco. De esta manera se conseguía una tinción precisa y selectiva de la silueta de los elementos nervioso.

Desde 1873 Golgi investigó la estructura de la sustancia gris cerebral, el cerebelo, los lóbulos olfatorios y otras partes del sistema nervioso. Sus observaciones se recogieron en el libro *Anatomía de los órganos centrales del sistema nervioso*, publicado en 1886. Su conclusión fue que existía una red de extraordinaria finura en la sustancia gris de los centros nerviosos. A diferencia de la postulada por Gerlach, la red de Golgi no estaba integrada por la continuidad de las dendritas, sino por la unión de las ramas terminales y colaterales de las neuritas de varios tipos de células nerviosas.

A las teorías reticularistas de Gerlach y Golgi se opusieron His y Forel. Partiendo de observaciones embriológicas His defendió en 1886 la independencia de las células nerviosas. Por su parte August Forel en 1887 revisó la obra de Golgi a partir de la anatomía patológica, lo que llevó a suponer que las terminaciones de las neuritas eran libres e independientes. Pero estas críticas aisladas al reticularismo no superaron el nivel hipotético. Seguía siendo imposible reducir el sistema nervioso a los supuestos de la teoría celular sobre una base rigurosa e inequívoca. Esta iba a ser la gran aportación de Cajal.

CAJAL Y LA TEORÍA DE LA NEURONA

De la Anatomía a la Histología

Los primeros intereses de Cajal le llevaron a la anatomía. Su afición al dibujo y a la fotografía, y su carácter de hombre “esencialmente visual”⁷ le condujeron hacia esta vocación. Pero Cajal comprendió pronto que la anatomía macroscópica del cuerpo humano era un campo absolutamente trillado, en el que pocas aportaciones

⁷ Ver Ignacio Izuzquiza (2006) “Visiones proféticas y realidades nuevas: Cajal científico, revisitado” en José Carlos Mainer (ed.) *Cajal: una reflexión sobre el papel social de la ciencia*. Zaragoza, Institución “Fernando el Católico” (CSIC) y Excma. Diputación de Zaragoza, pp. 107- 123.

podían hacerse. Tempranamente empezó a interesarse por la Anatomía microscópica, es decir por la Histología, realizando también incursiones en el terreno de la Microbiología.

Sus primeros trabajos histológicos eran exploraciones al azar en un terreno poco trillado y menos conocido. Entre 1884 y 1888 publicó un *Manual de Histología* en ocho fascículos⁸. Utilizó una clasificación de los tejidos basada en su disposición estructural, en la línea de Virchow. Así distinguía tejidos *simples* y *compuestos*, clasificando los primeros de la siguiente forma: *células unidas directamente* (como el epitelial), *células separadas por su substancia fundamental* (líquida en la sangre, semilíquida en el conjuntivo, sólida en el cartílago) y de *células transformadas* (muscular, nervioso).

El *Manual* contenía más de doscientos grabados, que eran xilografías a contrafibra, ejecutadas por un grabador valenciano, probablemente Heliodoro Payá. Fue reeditado en 1893 en la misma Valencia, y en 1897 Cajal elaboró una versión reducida y actualizada, que vio la luz con el título de *Elementos de Histología*, que alcanzó hasta diez ediciones en vida de Cajal.

El viraje definitivo de Cajal hacia la Histología del sistema nervioso se produjo en el año 1887. Con motivo de haber sido nombrado miembro de un tribunal de oposiciones residió unos meses en Madrid. Allí entró en contacto con diversas personalidades científicas, como Leopoldo López García y Aureliano Maestre de San Juan (pionero de la Histología en España), de la Facultad de Medicina; Ignacio Bolívar, del Museo de Historia Natural, y también con Luis Simarro.

Simarro había estudiado medicina en Valencia y en Madrid, y entre 1880 y 1885 había trabajado en París junto a Mathias Duval, Louis Antoine Ranvier, Jean Marei Charcot y Valenti Magnan, todos ellos figuras de primera importancia en los saberes sobre el sistema nervioso. Sus intereses se repartían entre la neurohistología y la neuropsiquiatría. Simarro enseñó a Cajal el método de la impregnación con cromato de plata que había sido introducido por Golgi.

Hasta entonces el método de Golgi no había sido utilizado más que por el histólogo italiano y sus discípulos inmediatos. Las grandes figuras alemanas o francesas no le habían prestado atención, sea por prejuicios nacionalistas, por disciplina de escuela, o por algunas dificultades prácticas que planteaba su aplicación⁹.

La aplicación el método de Golgi, que después perfeccionaría con la denominada “doble impregnación”, fue una de las claves de los grandes descubrimientos de Cajal. La otra fue el *método ontogénico*, es decir, el estudio de los centros nerviosos de embriones de aves y mamíferos, en lugar de comenzar directamente con los de los animales adultos.

⁸ Ver José M^a López Piñero (1988) *Cajal*. Barcelona, Ed. Salvat, p. 103.

⁹ José M^a Lopez Piñero, *obra citada*, p. 120-

La actividad científica de Cajal durante los años 1888 y 1889 fue intensísima. Sus estudios sobre la corteza cerebelosa, la retina y la médula espinal sentaron las bases para su teoría de la neurona¹⁰.

La corteza cerebelosa

La corteza cerebelosa, que ya había sido estudiada por Golgi, fue el primer material utilizado por Cajal. En un corte transversal de la misma distinguió tres capas superpuestas: la *capa molecular*, la *capa granulosa* y la *zona de la sustancia blanca*.

En la capa molecular distinguió Cajal dos tipos de células: las *células de Purkinje* y las *células estrelladas pequeñas*. Las células de Purkinje, que ya habían sido descritas por Golgi, presentan uno o más tallos nerviosos que parten de la porción superior del cuerpo celular y que penetran en la zona molecular y se expanden en una vistosa arborización que llega hasta la superficie del cerebelo. Los extremos de esta arborización terminan libremente, sin continuidad. El axón de las células de Purkinje tiene, desde su inicio, una vaina de mielina, y desciende hasta la sustancia blanca. Emite ramas laterales ascendentes, que se ramifican en la región inferior de la capa molecular.

La naturaleza nerviosa de las células estrelladas pequeñas ya había sido reconocida por Golgi, pero este no evidenció la terminación de sus expansiones nerviosas. Cajal, trabajando primero con cerebelos de aves y después con mamíferos, mostró que los extremos de los axones de estas células terminaban libremente, y, en ningún caso, podía verse nada parecido a las fibrillas nerviosas de las que hablaba Golgi, conectando una células con otras.

La capa granulosa recibe este nombre por la presencia de unas células muy pequeñas, *gránulos*, pero ricas en protoplasma. Golgi ya las había descrito, y clasificado como células nerviosas por sus diversas expansiones, pero no había llegado a precisar las terminaciones de sus prolongaciones protoplasmáticas. Cajal las describió como células de dendritas cortas, en número de tres o cuatro por célula, que terminan en medio de una ramificación reducida o digitiforme, que rodea los cuerpos celulares de los gránulos vecinos. Los axones eran muy finos, llegaban a la zona molecular y se ramificaban en forma de T, incidiendo perpendicularmente sobre las arborizaciones de las células de Purkinje. En la capa granulosa también describió Cajal otro tipo de células, las *células estrelladas grandes*. Sus axones se ramifican y terminan entre los gránulos. Cajal describió la terminación de estos axones como libre y perfectamente delimitada.

¹⁰ Aunque estos trabajos fueron publicados en diversos artículos, hemos utilizado como fuente primaria la obra de Cajal *Les nouvelles idées sur la structure du Système nerveux chez l'homme et chez les vertébrés*. Paris, C. Reinwald & Cia, Libraire-Éditeurs, 1894.

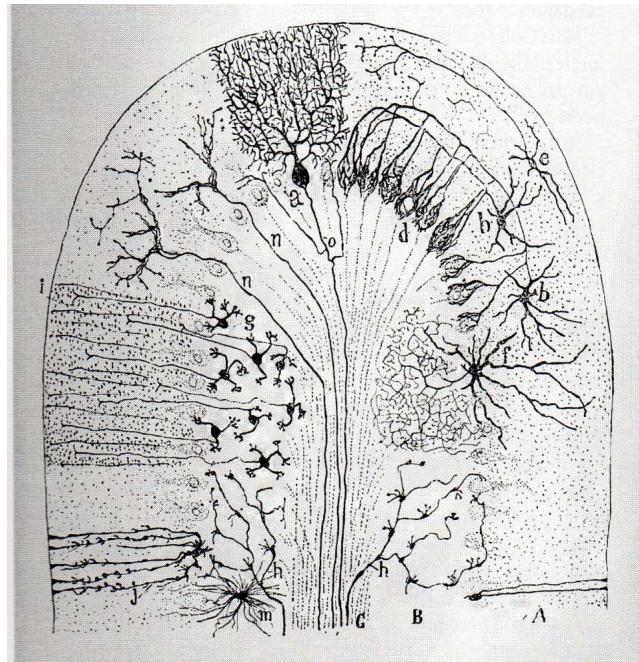


Figura 1. Corte transversal de una circunvalación cerebelosa de mamífero. A. zona molecular; B. zona granulosa; C. sustancia blanca; a, células de Purkinje; b. células estrelladas pequeñas de la zona molecular; d. arborizaciones finales descendentes que rodean a las células de Purkinje; e. células estrelladas superficiales; f. células estrelladas grandes de la zona granulosa; g. gránulos con sus axones bifurcados.

La zona de la sustancia blanca se compone de tres especies de fibras nerviosas: los axones descendentes, procedentes de las células de Purkinje; fibras nerviosas ascendentes y ramificadas entre los gránulos, y fibras ascendentes ramificadas en la capa molecular.

Como resultado de sus observaciones sobre la corteza cerebelosa, Cajal elaboró las siguientes conclusiones:

1. Las arborizaciones protoplasmáticas (dendritas) y los cuerpos celulares tienen como función, al igual que los axones, la transmisión del impulso nervioso, puesto que hemos observado axones ramificarse y terminar libremente sobre las dendritas.
2. Una célula nerviosa puede establecer conexiones con diversos elementos de forma independiente.
3. Las conexiones dinámicas de las células nerviosas parece que se establece por contacto entre las ramificaciones finales de los axones y el cuerpo celular o las dendritas.

La retina

Cajal distinguió siete capas en la retina:

1. *Conos y bastones*
2. *Gránulos externos o cuerpos de las células visuales*
3. *Capa plexiforme o molecular externa*
4. *Gránulos internos*
5. *Capa plexiforme o molecular interna*
6. *Células ganglionares*
7. *Fibras del nervio óptico*

Los bastones son fibras, muy finas en los mamíferos y las aves nocturnas, más grandes en los batracios, las aves diurnas y los peces, y ausentes en los reptiles. Los conos aparecen como los únicos componentes de esta capa en la retina de los reptiles, abundantes en las aves diurnas y escasos en las nocturnas. Conos y bastones no son células completas, sino prolongaciones cuyo cuerpo celular se encuentra en la capa subyacente, los gránulos externos, que representan el protoplasma no transformado de conos y bastones.

La capa plexiforme externa es el punto de entrecruzamiento de numerosas dendritas, que parten de la capa subyacente (gránulos internos), la cual es la más complicada de la retina, y se divide a su vez en tres subcapas: las *células horizontales*, las *células bipolares* y los *espongioblastos*. En los mamíferos Cajal distinguió dos tipos de células horizontales: las *células horizontales pequeñas o externas* y las *células horizontales grandes o internas*.

En las células horizontales pequeñas observó Cajal un axón que se extiende horizontalmente hacia la zona de los gránulos internos y al acabar se ramificaba en pequeñas ramas terminales, emitiendo durante todo su trayecto ramificaciones colaterales libres. A su vez, en las células horizontales grandes observó que sus axones no descienden y no salen de la zona plexiforme, donde terminan en medio de grandes ramificaciones.

Las células bipolares son descritas por Cajal como fusiformes y con dos expansiones, una ascendente y otra descendente. La primera acostumbra a ser múltiple, mientras que la segunda suele ser única.

A su vez los espongioblastos son descritos como células cuyas expansiones se dirigen todas hacia abajo, y se ramifican en la zona plexiforme interna, donde terminan.

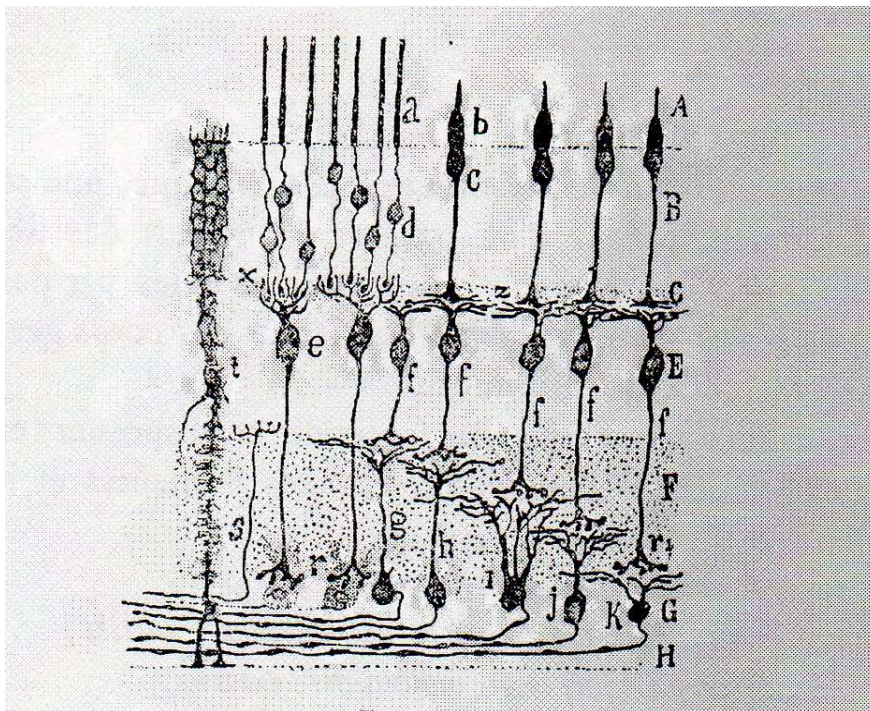


Figura 2. Corte transversal de la retina de un mamífero. A capa de conos y bastones; B cuerpo de las células visuales o gránulos externos; C capa plexiforme externa; E capa de las células bipolares o gránulos internos; F capa plexiforme interna; G capa de células ganglionares; H fibras del nervio óptico.

La capa plexiforme interna fue descrita como el punto de contacto entre tres especies celulares: los espongioblastos, las células bipolares y los *corpúsculos ganglionares*. Estas últimas integran la capa siguiente, la capa de células ganglionares, y en ellas distinguió Cajal tres tipos: las *células uniestratificadas*, las *células multiestratificadas* y las *células difusas*.

Por último Cajal describió la capa de las fibras del nervio óptico como integrada por axones, la mayoría de los cuales proceden de las células ganglionares.

A partir de estas observaciones histológicas Cajal elaboró una serie de hipótesis importantes sobre la neurofisiología de la retina:

1. Las impresiones producidas en las células visuales son recogidas por las dendritas, transmitidas por los axones y repartidas por las ramificaciones de las fibras nerviosas.
2. La excitación retiniana no se transite por una sola serie longitudinal de elementos, sino por grupos de células en conexión entre ellas, de manera que a medida que la excitación se transmite en profundidad mayor número de células participan en su conducción.
3. Las células horizontales parecen jugar un papel de asociación entre dos regiones más o menos distantes de la retina.

La medula espinal

Finalmente resumiremos los trabajos de Cajal sobre la medula espinal, a partir de los cuales realizó importantes generalizaciones que aportaron sólidos fundamentos a su teoría de la neurona.

Cajal distinguió claramente dos regiones en la medula espinal: la *substancia blanca* y la *substancia gris*. La primera la encontramos en la zona periférica de la médula, y está formada por fibras nerviosas, es decir, por axones. La segunda la encontramos en el interior de la médula, y está formada por cuerpos celulares. En el cerebro también encontramos estas dos substancias, pero en posición invertida: la substancia blanca en el centro y la gris en la periferia.

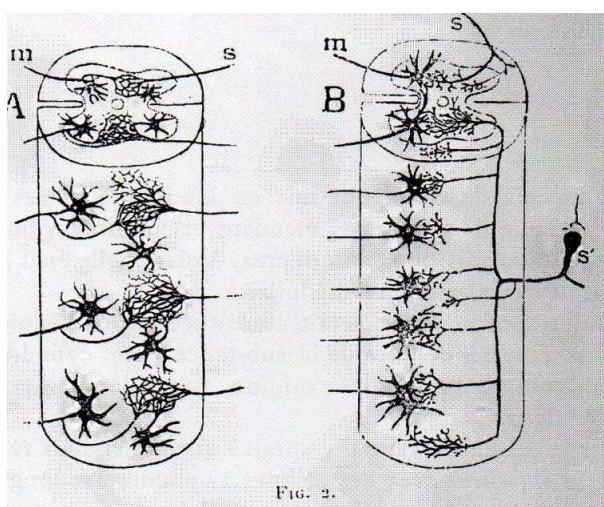


Figura 3. Comparación del modelo de Golgi con el de Cajal. A (izquierda) modelo de Golgi, con continuidad entre las neuronas a través de conexiones. B (derecha) modelo de Cajal, con contigüidad entre las neuronas.

De sus observaciones sobre la médula espinal Cajal deduce las siguientes conclusiones:

1. Las células nerviosas son unidades independientes, y nunca se anastomosan, ni por las dendritas ni por los axones.
2. Todos los axones terminan en ramificaciones, análogas a las ramificaciones nerviosas de la placa motriz de los músculos.
3. Las ramificaciones se aplican sobre el cuerpo celular o sobre las dendritas, estableciéndose conexiones por *contigüidad*, nunca por *continuidad*.
4. Los cuerpos celulares y las dendritas juegan un papel en la conducción del impulso nervioso, y no solamente un papel nutritivo.

Difusión de sus investigaciones

La difusión de la obra de un científico es un aspecto importantísimo de la producción de conocimiento científico. La Historia de la ciencia muestra repetidos ejemplos, como el caso de Mendel, en que la extensión y la aceptación de un trabajo científico están condicionadas por los medios de difusión de un científico y por su

situación periférica o central dentro de la comunidad científica. Los medios más habituales de difusión son las publicaciones especializadas y los congresos.

En este sentido la posición de Cajal era ambigua. Dentro de España su situación como catedrático de universidad y con un cierto prestigio lo colocaba en muy buena posición para la difusión de sus descubrimientos. Pero a nivel internacional el prestigio de la ciencia española era pobre, y por ese motivo Cajal se preocupó inmediatamente de difundir los resultados de sus investigaciones¹¹, consciente de que no bastaba enviar separatas de sus publicaciones españolas a destacadas figuras científicas europeas.

Entre 1889 y 1890 Cajal publicó traducciones de sus trabajos sobre el cerebelo, la retina y la médula espinal en diversas revistas francesas y alemanas. La revista de Wilhelm Krause, las *Mémoires de la Société de Biologie, Médecine scientifique* y *Anatomischer Anzeiger*, órgano de la Sociedad Anatómica Alemana, fueron algunas de las publicaciones donde Cajal expuso su Teoría de la Neuron.

Los primeros resultados fueron decepcionantes. Las ideas de Cajal se oponían al paradigma reticularista comúnmente admitido, y la condición marginal de la actividad científica española en la biomedicina europea no jugaba precisamente a su favor. A todo esto había que añadir las dificultades que la mayoría de los histólogos tenían para utilizar el método de Golgi. Figuras destacadas de la histología, como el húngaro Mihály Lenhossék, catedrático en Basilea, o el belga Arthur Van Gehuchten, mostraron públicamente su escepticismo ante los descubrimientos de Cajal.

En este sentido, el congreso de la Sociedad Anatómica Alemana, celebrado en Berlín en 1890, fue la gran ocasión de Cajal. Para poder asistir necesitó la ayuda financiera de su padre, pues no se le concedió ayuda oficial alguna, a pesar de las gestiones realizadas por Amalio Gimeno, antiguo catedrático de Valencia trasladado a Madrid, ante el Ministerio de Fomento.

En Berlín Cajal tuvo ocasión de mostrar sus preparaciones histológicas a las grandes figuras de la histología europea. El escepticismo inicial pronto se convirtió en vivo interés. En este sentido fue muy importante la figura de Rudolph Albert von Kölliker (1817-1905), del que ya hemos hablado anteriormente, catedrático de Würzburg, y que se encontraba entonces en la cumbre de su prestigio científico.

El apoyo de Kölliker a la teoría de la neurona de Cajal hizo que las grandes figuras de la neurohistología europea fueran asimilando los hallazgos del histólogo español. Los alemanes Wilhem His y Heinrich Wilhelm Waldayer (creador de los términos *cromosoma* y *neurona*), el sueco Gustav Rezius, el húngaro Mihály Lenhossék (tras superar su escepticismo inicial), el belga Arthur Van Gehuchten y el francés Mathias Duval, apoyaron a Cajal.

Continuidad y actualidad de los trabajos de Cajal

¹¹ José M^a López Piñero, *obra citada*, p. 125.

Entre 1891 y 1892 Cajal formuló su *ley de la polarización dinámica de las neuronas*, una de sus aportaciones teóricas perdurables, y ofreció una síntesis de su concepción de la estructura del sistema nervioso que alcanzó una gran difusión internacional.

Aunque Cajal ya se había planteado con anterioridad el problema de la dirección del impulso nervioso, no es hasta 1891 cuando tiene los elementos necesarios para una formulación doctrinal. Cajal defiende que la transmisión del impulso nervioso va de las dendritas al cuerpo celular, y de este al axón. Casi de forma simultánea (1890) el inglés Charles Sherrington (1857- 1952) describió las *sinapsis* como estructuras de contacto y relación entre la terminación de una célula nerviosa y otra¹².

Cajal hizo pública esta síntesis en una serie de conferencias pronunciadas en marzo de 1892 en la Academia de Ciencias Médicas de Barcelona¹³, bajo el título general de *Nuevos conceptos en la histología de los centros nerviosos*. Su texto apareció originalmente en varios números de la *Revista de Ciencias Médicas de Barcelona*, y fue recogido posteriormente en un folleto. Casi inmediatamente se publicó una traducción alemana por iniciativa de His, y con un prefacio suyo.

Entre 1899 y 1904 publicó Cajal los tres volúmenes de su obra más importante, *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. En 1906 era galardonado con el Premio Nobel de Medicina.

La obra de Cajal, fundamento de las actuales neurociencias, sigue teniendo gran actualidad¹⁴. La teoría de la neurona es la base de todos nuestros conocimientos sobre el sistema nervioso, su morfología, su fisiología, su patología y su bioquímica. Precisamente la unidad anatómica y funcional de cada neurona y sus conexiones distintas es lo que hace el estudio del sistema nervioso tan complejo, y solo hoy en día, con técnicas muy sofisticadas, nos estamos aproximando a la caracterización morfológico-funcional de cada neurona o grupo de neuronas.

¹² Gordon M. Shepherd (1985) *Neurobiología*. Barcelona, Ed, Labor.

¹³ José M^a López Piñero, *obra citada*, p. 131.

¹⁴ Fernando Reinosuarez (2004) "Actualidad de la obra científica de Cajal", en González de Posada, F., González Redondo, F.A. y Trujillo Jacinto del Castillo, D. (eds.) *Actas del IV Simposio "Ciencia y Técnica en España de 1898 a 1945: Cabrera, Cajal, Torres Quevedo"*. Lanzarote, Amigos de la Cultura Científica.