

SIGNIFICACION HISTORICA
DE LA RÉTINE DES VERTÉBRÉS DE SANTIAGO
RAMON Y CAJAL:
SINTESIS DE SU PRIMERA ETAPA
INVESTIGADORA

Luis Alfredo Baratas Díaz

I. *Introducción*

Fernando de Castro (1896-1967), uno de los más jóvenes discípulos de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), diferenció en el conjunto de la labor científica de su maestro tres etapas, en las que el objeto de investigación y los métodos eran básicamente distintos (1). En la primera etapa, utilizando la impregnación argéntica desarrollada por Camilo Golgi (1843-1926), Cajal se ocupó del estudio de la anatomía fina del tejido nervioso, estableciendo la independencia de las células nerviosas y las consecuencias fisiológicas derivadas de ella (2).

En alguna ocasión Cajal se refirió a la retina como uno de sus primeros y más continuados amores de laboratorio. Entre 1888 y 1893 realizó diversos trabajos sobre la retina de diversos grupos animales, utilizando la técnica de Golgi mejorada por él en España. Finalmente, en 1893 Ramón y Cajal publicó en la revista belga *La Cellule*, con el título «La rétine des Vertébrés» (3), uno de los trabajos de mayor trascendencia de los realizados en esta primera etapa de su labor científica. En él se condensan algu-

nas de las más signitativas influencias recibidas por el histólogo español y algunos de sus hallazgos más elaborados y de largo alcance: su defensa del neuronismo, su exhaustivo estudio sobre la textura de los centros nerviosos, la capacidad para extraer conclusiones fisiológicas a la luz de las observaciones histológicas, el interés en aspectos neuro-embriológicos, ... etc.

II. *Primeros trabajos de Santiago Ramón y Cajal sobre la retina*

La estructura histológica de la retina fue estudiada a lo largo del siglo XIX por diversos investigadores; uno de los más significativos, entre los predecesores de Ramón y Cajal, fue Max Schultze (1825-1874), quién describió, siguiendo la clasificación previa de Johannes Müller (1801-1858), la existencia de diez capas en la retina y estudió la aparición y distribución de los fotorreceptores, la estructura de los conos de la fovea y otros detalles morfológicos. Fue Schultze, también, el primero en sugerir la diversidad funcional de los dos tipos de células fotorreceptoras, en virtud de la cual los bastones serían los responsables de la percepción lumínica y los conos de la percepción cromática (4).

Investigaciones contemporáneas a las de Cajal fueron realizadas por Ferruccio Tartuferi y Alexander Dogiel, utilizando las técnicas de impregnación argéntica de Golgi y la del azul de metileno de Ehrlich, respectivamente (5). Pero a pesar de las descripciones morfológicas de estos autores, acertadas en ocasiones, su interpretación general de la retina (y por extensión del Sistema Nervioso) era errónea ya que ambos eran partidarios de la teoría reticularista (6).

Ramón y Cajal se había ocupado de la retina, especialmente de la de las aves, desde sus primeros trabajos neurohistológicos. En 1888 publicó dos artículos titulados «Morfología y conexiones de los elementos de la retina de las aves» y «Estructura de la retina de las aves» (7). En estos trabajos describió, siguiendo a autores precedentes, las diversas capas celulares de la retina y estudió la morfología de los diversos tipos celulares retinianos, mostrándose partidario de la independencia de las células nerviosas:

«Puede aceptarse desde luego que algunas de las fibras que penetran en la zona reticular se continúan con los espongioblastos y células subreticulares; pero, ¿existe continuidad entre aquéllas y los pies de las bipolares? Nosotros no la negamos, pero ello es que jamás hemos logrado sor-

prenderla, a pesar de haber observado cuidadosamente innumerables cortes regularmente impregnados»(8).

Estos artículos publicados en español, en revistas de muy corta tirada, fueron refundidos en un artículo en francés, «Sur la morphologie et les connexions des éléments de la rétine des oiseaux», aparecido en la publicación alemana *Anatomischer Anzeiger* (9). En este artículo, además de reafirmarse en la independencia de las células nerviosas de la retina, introducía Ramón y Cajal observaciones importantes sobre la conexión entre las células nerviosas y la marcha de la corriente nerviosa en ellas:

«Par ces motifs, nous pensons que peut-être l'action nerveuse (l'excitation subie par les cônes et bâtonnets) se transmet par contiguïté ou par une sorte d'induction entre les cônes et bipolaires d'une part (à l'aide des nombreux contacts de leurs filaments sur la couche réticulaire externe), et entre les pieds de ces dernières et les rameaux protoplasmiques des ganglionnaires, d'une autre. Pour bien comprendre cette transmission il faut se rappeler que les arborisations terminales et latérales du filament descendant des bipolaires sont placées sur les memes lignes granuleuses de la couche réticulaire interne que les étages d'arborisation protoplasmique des cellules ganglionnaires» (10).

Aparecía aquí, por tanto, la formulación de una cierta direccionalidad en la transmisión del impulso nervioso para las células retinianas, que Cajal sistematizaría y elevaría al rango de ley en 1891, al formular la «ley de polarización dinámica de las neuronas» (11).

En un segundo momento, a partir de 1891, fue extendiendo sistemáticamente sus observaciones sobre la retina a otros ordenes de los Vertebrados; en el artículo «Pequeñas contribuciones al conocimiento del sistema nervioso», trabajó sobre la retina de los Reptiles y Batracios. En otro artículo, leído ante la Sociedad Española de Historia Natural en 1892, se ocupó de la retina de los Teleósteos y otros Vertebrados superiores (12). De esta nueva serie de trabajos concluyó Cajal la unidad estructural de la retina en el conjunto de los Vertebrados (13).

Finalmente, el trabajo publicado en *La Cellule* suponía una revisión sistemática de sus trabajos previos. Podríamos distinguir en él tres aspectos:

- El estudio de los tipos celulares y la estratificación de la retina.
- La formulación de una interpretación funcional de la retina acorde con el conocimiento histológico y las concepciones fisiológicas sobre la visión dominantes en la época.
- La elaboración de una hipótesis coherente con los datos histológicos que permitía explicar el crecimiento y desarrollo de las células nerviosas: la hipótesis neurotrópica.

III. Estructura histológica de la retina

Sin duda es esta faceta de su trabajo de 1893 en la que Cajal se muestra más claramente deudor de sus trabajos anteriores. Cajal recogió aquí las observaciones previas para presentar un estudio sistemático de los tipos celulares de la retina en los distintos órdenes de los Vertebrados.

Siguiendo a Schwalbe y Ranvier, distinguió tres grandes zonas en la retina —los fotorreceptores (conos y bastones), las células bipolares y las células ganglionares— que originaban diez estratos o capas diferenciadas, ordenados, siguiendo a Müller, según la marcha del estímulo luminoso. La estratificación diseñada por Cajal sufrió diversas modificaciones de menor importancia por parte de Greeff y Polyak (14), y las capas por él definidas tienen su equivalencia en las establecidas por autores posteriores (15).

Cajal describió exhaustivamente en su trabajo todos los tipos celulares observados en la retina. Especialmente interesantes fueron las descripciones de las designadas por él células horizontales y células amacrinas.

Entre las células horizontales distinguió dos tipos, externas e internas, según la capa en la que se encuentran, y relacionó directamente su número y tamaño con el de bastones, afirmando que las células horizontales podrían servir para poner en contacto ciertos grupos de bastones con otros tipos celulares más o menos alejados. Las células horizontales tendrían una función amplificadora, permitirían la transmisión del estímulo nervioso a largas distancias, pero no intervendrían en la distribución de la excitación nerviosa a otros tipos celulares (16). La interpretación cajaliana de las células horizontales como elementos de amplificación del estímulo nervioso no parece totalmente incompatible con la función que las modernas investigaciones histo-fisiológicas les atribuyen, el mantenimiento de potenciales eléctricos sostenidos en caso de iluminación (17).

Las células amacrinas se caracterizan por la falta de axón, aspecto este fundamental reflejado por Cajal al escoger la etimología griega de la palabra: *a*(sin) *macr*(largo) *ines*(fibra). Distinguió, después, tres tipos morfológicos de amacrinas, en función de la forma de su ramificación terminal, que se conectaban en diversos plexos con las células bipolares y las ganglionares; a pesar del exhaustivo análisis morfológico, no fue capaz de establecer la función fisiológica de las amacrinas, pero formuló una hipótesis sobre su posible significado funcional:

«elles doivent exercer quelque action sur les panaches des cellules ganglionnaires, et peut-être sur ceux des cellules bipolaires. Cette action pourrait prendre naissance dans les centres nerveux et se communiquer aux corps des cellules amacrines au moyen des ramifications terminales des fibres centrifuges» (18).

Actualmente la clasificación morfológica de las células amacrinas propuesta por Cajal ha sido sustituida por otra realizada según criterios neuro-químicos, pero su significado funcional sigue sin estar totalmente aclarado (19).

Otro tipo celular retiniano estudiado fueron las células bipolares; frente a Dogiel, que sólo reconocía la existencia de una variedad de célula bipolar, Cajal reconoció dos tipos distintos, asociado uno a los bastones y otro a los conos. Esta división, de considerables implicaciones fisiológicas como veremos más adelante, permaneció inalterada hasta los primeros años de la década de los cuarenta, cuando Stephen Polyak, aplicando la técnica de Golgi sobre la retina de primates, describió un tipo de célula bipolar nuevo (denominada por él *Midget Bipolar*) que se asociaba a los conos (20).

Autores recientes han señalado que si Cajal fue incapaz de identificar este tercer tipo de célula bipolar se debió a lo inadecuado de su técnica, la impregnación argéntica de Golgi, sobre la retina de mamíferos adultos y a la utilización de animales poco frecuentes en estudios histológicos, como perros y bueyes, frente a los estudios posteriores realizados sobre primates superiores (21). La utilización de animales exóticos o de pequeño porte es fácilmente comprensible teniendo en cuenta las dificultades económicas y de infraestructura investigadora que Cajal sufrió en una primera etapa de su labor científica cuando su trabajo se realizaba en un pequeño laboratorio doméstico.

El último tipo celular retiniano estudiado por Cajal fueron las células ganglionares. En ellas, considerando la diversa morfología de las arbori-

zaciones terminales, distinguió cuatro variedades: células monoestratificadas pequeñas y grandes, células poliestratificadas y células difusas. Las células ganglionares, con un amplia área de ramificación en contacto con las células bipolares, constituían el elemento celular en el que confluían los estímulos lumínicos de las capas más externas. Pero en opinión de Cajal, cada célula ganglionar recibiría exclusivamente el estímulo de bipolares de conos o de bastones, pero no de una mezcla de ambas:

«Nous croyons cependant fort probable qu'il existe aussi des cellules ganglionnaires monostratifiées se trouvant en connexion exclusive soit avec des cellules bipolaires destinées aux cônes, soit avec des cellules bipolaires destinées aux batonnets. D'ailleurs, c'est un point encore très obscur qui demande de nouvelles recherches» (22).

En conjunto, el estudio sobre la estructura histológica de la retina y las conexiones sinápticas de las neuronas retinianas realizado por Cajal fue tan completo que Stephen Polyak, a pesar de las modificaciones introducidas por él mismo en el esquema general cajalano, afirmaba:

«our present knowledge of the retinal synapses is where it was left by Ramón y Cajal almost half a century ago» (23).

Incluso un estudio reciente sigue considerando el trabajo de Cajal como el punto de partida para cualquier estudio anatómico sobre la retina, a pesar del considerable cúmulo de nuevos datos, técnicas e instrumentos desarrollados a lo largo de este siglo (24).

IV. *Interpretación funcional de la retina según Ramón y Cajal*

El estudio histológico de la retina realizado por Cajal tenía una importante dimensión fisiológica. Como ya vimos, en sus primeros trabajos sobre la retina había apuntado lo que podríamos llamar una pre-formulación del principio de polaridad; posteriormente, en 1893, tras un análisis en profundidad de las conexiones de las células retinianas, encontró nuevos hechos coherentes con el principio de polarización dinámica:

«Le mouvement engendré dans les cônes et les bâtonnets marche au travers de la rétine de la même manière que l'ébranlement produit dans toutes les surfaces sensorielles, c'est-à-dire qu'il est recueilli par des expansions protoplasmiques, conduit par des cylindre-axes (direction cellulifuge) et fixé par les arborisations terminales de ces derniers. C'est là confirmation de la polarité dynamique des corpuscules nerveux imaginée par Van Gehuchten et par nous.

Pour rendre cette théorie applicable à la rétine, il faut que nous considérions la fibre descendante des cellules bipolaires comme un véritable cylindre-axe, et les fibres du panache supérieur comme des prolongements protoplasmiques, ce qui, d'après les propriétés morphologiques de ces éléments, semble tout naturel. Il y aurait donc, dans l'épaisseur de la rétine et sur l'itinéraire du mouvement visuel, deux embranchements ou articulations: l'un placé au niveau de la zone plexiforme externe, l'autre siégeant dans les divers étages de la couche plexiforme interne» (25).

Otra implicación del análisis histológico de la retina efectuado por Cajal fue su adscripción a la hipótesis planteada por Schultze y Parinaud de la retina duplex. La noción de la retina duplex consideraba que la percepción visual se realizaba en los bastones y conos, percibiendo los primeros la sensación luminosa y los segundos la cromática (26). La descripción por parte de Cajal de dos tipos de células bipolares, vinculadas exclusivamente a cada tipo de célula fotorreceptora y su conjetura sobre la existencia de células ganglionares específicas, que conducirían los dos estímulos por separado hasta los centros nerviosos, suministraba una base anatómica coherente con la interpretación fisiológica en boga.

Esta visión relegaba a la retina a un mero papel de fotorreceptor y conductor (27), que fue rectificado en los años treinta cuando con técnicas neurofisiológicas inaccesibles a los fisiólogos e histólogos de finales del siglo XIX y principios del XX se definieron nuevos conceptos en la percepción retiniana que modificaron profundamente nuestro conocimiento de su fisiología (28).

V. *La hipótesis neurotrópica: la culminación de las investigaciones neuroembriológicas de Cajal*

Simultáneamente a sus trabajos sobre centros nerviosos en animales adultos, Ramón y Cajal trabajó con embriones a partir de 1889 aplicando

sistemáticamente la técnica del cromato argéntico de Golgi sobre éstos. En enero de 1889 publicó un artículo titulado «Coloración por el método de Golgi de los centros nerviosos de los embriones de pollo», en el que además de describir la técnica para la impregnación argéntica para embriones, se confirmaban y ampliaban las observaciones de autores anteriores sobre el desarrollo de las expansiones y fibras neuronales (29). Posteriormente, en marzo de ese mismo año, Cajal definió lo que denominó «método ontogénico» en un artículo titulado «Estructura del lóbulo óptico de las aves y origen de los nervios ópticos». En él describía por vez primera la utilización de esta estrategia investigadora, afirmando:

«haremos observar que el examen de los órganos nerviosos embrionarios por el método de Golgi, tiene una importancia decisiva como medio de averiguación de la textura de los órganos adultos. Todo lo que en estos hay se observa ya en ellos (se entiende en embriones tempranos), pero con la ventaja de que el mayor espesor de los cilindroejes, la mayor facilidad de su impregnación aún en extensísimos proyectos a causa quizás de la no existencia de la mielina, y la cortedad de las distancias dan a las preparaciones obtenidas el carácter de verdaderos esquemas» (30).

Vemos, por tanto, cómo la utilización de embriones responde a una estrategia para obtener óptimas preparaciones e imágenes simplificadas de los elementos celulares nerviosos, más que a un consciente planteamiento experimental de corte haeckeliano. Esta estrategia, que rindió buenos resultados en el lóbulo óptico, fue sistemáticamente aplicada a otras regiones nerviosas:

«Los buenos resultados obtenidos por el método de Golgi en el estudio del lóbulo óptico embrionario, donde *...* aparece la estructura fundamental de la substancia gris con una claridad y una simplicidad que facilitan singularmente el análisis, nos impulsaron a utilizar este mismo recurso en la médula joven de los mamíferos y en la de los embriones de pollo de los últimos días de incubación» (31).

Cajal estudió, por tanto, utilizando el método ontogénico, diversas regiones nerviosas (especialmente la médula y el cerebelo) (32) y describió los procesos de desarrollo celular en estos centros.

Hay que tener en cuenta, además, que uno de los principales valedores de la teoría neuronal era el histólogo y embriólogo alemán Wilhelm His (1831-1904), quien había formulado su interpretación neuronal del Sistema Nervioso estudiando la médula espinal de embriones humanos (33). Cajal, que conocía el trabajo de His sobre los neuroblastos medulares, se planteó su trabajo sobre la médula de embriones de diversos Vertebrados como la aplicación sistemática de la técnica de Golgi para confirmar los trabajos de His (34).

En este trabajo sobre la médula embrionaria Cajal identificó el «cono de crecimiento», la estructura responsable del desarrollo de la fibra nerviosa:

«La porción anterior el cuerpo celular se prolonga en largo cono que se va paulatinamente adelgazando, hasta convertirse en fibra nerviosa. Esta fibra dirígese de atrás adelante, constituyendo con sus compañeras un haz anteroposterior divergente, y se termina en diversos planos del asta anterior, comisura y cordón anterior, por un engrosamiento ya simplemente redondeado y poco aparente, ya representado por un grumo cónico de base periférica. Este grumo terminal, que llamaremos cono de crecimiento, presenta, a veces, finas expansiones cortas, espinosas y divergentes, que el cromato de plata tiñe en amarillo de canela; otras ofrece prolongaciones triangulares, laminosas, que parecen insinuarse entre los demás elementos, fraguándose a viva fuerza un camino por el cemento intersticial» (35).

Hasta aquí el trabajo neuroembriológico es puramente descriptivo y no pretende presentar ninguna explicación al proceso de desarrollo de las fibras nerviosas. Pero en su artículo sobre la retina de 1893 Cajal planteó una explicación hipotética para el crecimiento de las prolongaciones nerviosas:

«Sans nier l'importance des influences mécaniques, surtout dans le phénomène de la pénétration le long du pédicule optique des fibres nerveuses qui proviennent tant du cerveau que de la rétine, nous croyons que l'on pourrait aussi admettre des conditions analogues à celles qui entrent en jeu dans le phénomène appelé par Pfeffer Chimiotaxie et dont l'influence a été constatée pour les leucocytes par Massart et Bordet, Gairitchewsky, Buchner et Metchnikoff. Ce dernier savant explique même

par la chimiotaxie le fait si singulier de la réunion des pointes d'accroissement des vaisseaux embryonnaires. /.../

Si l'on admet la sensibilité chimiotaxique dans les névroblastes, on doit supposer que ces éléments sont doués de mouvements amiboïdes, et qu'ils sont excitables par les substances sécrétées par certaines cellules nerveuses, épithéliales ou mésodermiques. Les expansions des névroblastes s'orienteraient dans le sens des courants chimiques, et iraient à la rencontre des corpuscules sécréteurs» (36).

Tras la formulación de lo que en adelante llamaría hipótesis neurotrópica, Cajal pasa a considerar distintos fenómenos coherentes con la explicación propuesta (la migración de los cuerpos celulares, crecimiento de los cilindroejes, crecimiento recíproco de las células nerviosas asociadas, crecimiento en distintas direcciones de las prolongaciones nerviosas y protoplásmicas), pero termina reconociendo las dificultades y limitaciones para un conocimiento más profundo del crecimiento de las fibras nerviosas:

«Quant à la propriété chimiotaxique, il est impossible de la constater actuellement par des observations ou des expériences directes» (37).

Algunos autores han señalado la influencia que sobre la concepción de la hipótesis neurotrópica tuvieron los trabajos de Wilhelm Pfeffer (1845-1920) sobre quimiotaxis (movimientos sobre elementos celulares inducidos por sustancias químicas) (38). Pero esta afirmación precisa una pequeña matización. Cajal, como hemos visto, citaba a Pfeffer pero también a Elie Metchnikoff (1845-1916), que había trabajado sobre la inflamación y estudiado los movimientos leucocitarios en respuesta a procesos infecciosos (39). Si tenemos en cuenta la ambigua referencia bibliográfica de Cajal a Pfeffer, (por otra parte igual de confusa a la realizada por Metchnikoff) y el interés de Cajal por los procesos inflamatorios como respuesta a fenómenos infecciosos (uno de sus primeros trabajos científicos versaba sobre este tema) (40), parece razonable deducir que la influencia directa sobre la concepción neurotrópica proviene de Metchnikoff, y sólo secundariamente de Pfeffer.

En años posteriores, una vez propuesta la hipótesis neurotrópica, Cajal no diseñó planteamientos experimentales encaminados a demostrar la

veracidad de su hipótesis. La magna obra que representa la culminación de esta primera etapa, la monumental *Textura del Sistema Nervioso del hombre y los Vertebrados*, incluye algunas consideraciones novedosas sobre la hipótesis neurotrópica, pero no pruebas experimentales (41). Sería en una segunda etapa de su labor científica, a partir de 1905, cuando, tras empezar a trabajar sobre la regeneración de nervios seccionados, Cajal iniciase un amplio programa de investigación experimental para contrastar la veracidad de su hipótesis culminado con la publicación de *Estudios sobre la Regeneración y Degeneración del Sistema Nervioso* (42).

VI. *Apuntes sobre la influencia del pensamiento evolucionista en la obra de Ramón y Cajal*

En su autobiografía científica Cajal se confiesa lector y seguidor de Ernst Haeckel (1834-1919) y Thomas H. Huxley (1825-1895) cuando intenta justificar la redacción de un breve trabajo publicado en Zaragoza en 1883 (43). En su obra posterior, entre los años 1888 y 1891, las referencias a Haeckel en sus estudios histológicos son prácticamente nulas. Cajal no hacía referencia al evolucionista alemán al justificar sus estudios sobre la médula embrionaria o al plantear el método ontogénico. La influencia de la «ley biogenética fundamental» de Haeckel en estos años estaría, en palabras de Laín Entralgo, en el recuerdo (44).

En 1891 Cajal publicó en la revista *La Cellule* un trabajo sobre la estructura histológica de la corteza cerebral. En él se manifestaba en favor de la existencia de un plan estructural común a la corteza cerebral de los Vertebrados, pero establecía la existencia en la de los inferiores de un menor número de las células, siendo éstas más pequeñas y con menor número de colaterales axónicas que las existentes en la corteza cerebral humana. Simultáneamente establecía la existencia de un paralelismo entre la menor longitud de las colaterales y el menor desarrollo ontogenético, fenómeno que observaba también a medida que se descendía en la escala animal, afirmando, finalmente, que la superioridad funcional del cerebro humano descansaba en la riqueza de las conexiones intercelulares (45). No hay, por tanto, una referencia al principio biogenético de Haeckel, y tampoco la hubo en 1893 en el trabajo sobre la retina, donde como vimos la idea de la unidad estructural a lo largo de la escala animal estaba también presente (46).

El argumento de la progresiva complejidad desarrollada en las células piramidales a lo largo de escala natural fue más explícitamente usado en la *Croonian Lecture*, la disertación ante la *Royal Society* londinense en la que Cajal resumió lo más notable de su investigación neurohistológica hasta el momento (47), pero tampoco hay en ella referencias expresas a Haeckel.

Donde la influencia haeckeliana se hace evidente es en la comunicación para el Congreso Médico de 1894 celebrado en Roma, en la que Cajal afirma que:

«En la escala animal la célula nerviosa representa una serie de términos evolutivos correspondientes a las fases que el neuroblasto de His recorre en la ontogenia de los mamíferos. Aquí, como en otros tejidos orgánicos, la ontogenia resulta un resumen con algunas variantes de la filogenia» (48).

No obstante, Cajal reconoce que algunos elementos y centros nerviosos no han sufrido la paralela evolución filogénica y su reflejo ontogénico, y que es en la porción encefálica del Sistema Nervioso donde se evidencia este paralelismo a lo largo de la escala animal (49).

Por tanto, parece que Cajal utilizó la recapitulación onto-filogénica haeckeliana como argumento *a posteriori* para explicar la progresiva diferenciación celular a lo largo de la escala animal. Como ha afirmado Alfredo Carrato «las ideas de Haeckel reforzaron más que promovieron opiniones en un principio intuitivas de Cajal» (50).

En su comunicación al Congreso romano, centrándose en la evolución cerebral, Cajal insiste en la diferenciación y aumento de las expansiones neuronales que se produce al ascender en la escala animal, definiendo como progreso biológico el consiguiente aumento de las conexiones intercelulares (51).

Posteriormente el pensamiento de Cajal incidiría más claramente en los planteamientos teleológicos presentes en su comunicación de 1894 (52). En 1897, en un artículo titulado: «Leyes de la morfología y dinamismo de las células nerviosas», en el cual introdujo modificaciones sustanciales sobre la polarización dinámica, con referencias a Herbert Spencer (1820-1903) y a su obra *El progreso, su ley y su causa*, formuló la existencia de cuatro normas que regirían la forma y significado funcional de las expansiones neuronales (ahorro de materia, ahorro de tiempo, ahorro de espacio y po-

larización axípeta del protoplasma), cuya acción combinada explicaría la tendencia hacia la monopolaridad de las neuronas y el proceso de concentración transversal y longitudinal que se observa a lo largo de toda la escala animal. Las cuatro normas citadas —o leyes, en la terminología cajaliana— serían «factores teleológicos» dirigidos hacia el aumento de las conexiones interneuronales, objetivo último de la evolución del Sistema Nervioso (53).

La explícita influencia de Herbert Spencer sobre la obra de Ramón y Cajal (54) se enmarca en el considerable predicamento alcanzado por el filósofo británico en España y las discusiones sobre su pensamiento planteadas en los debates del Ateneo madrileño del que Cajal fue miembro activo (55).

VII. Conclusiones

El trabajo *La retina des Vertébrés* de Santiago Ramón y Cajal, publicado en 1893, recoge algunas de las más notables influencias y logros de su primera etapa investigadora.

Es también un perfecto ejemplo del exhaustivo análisis que Cajal realizó de los centros nerviosos, poniendo de manifiesto su capacidad para identificar los diversos tipos celulares y las conexiones entre ellos. Supuso, además, una nueva corroboración de su concepto de la polarización dinámica y aportó una sólida base histológica a las interpretaciones fisiológicas de la retina en boga a finales de siglo. Supuso, asimismo, una culminación de los trabajos de carácter neuroembriológicos desarrollados en los años previos, al plantear en él una hipótesis (la hipótesis neurotrópica) que permitía explicar el crecimiento de las expansiones neuronales.

NOTAS

(1) Véase: CASTRO, Fernando de (1981). «Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)». Reproducido en: *Cajal y la Escuela Neurológica española*. Madrid. Editorial de la Universidad Complutense, pp. 31-41.

(2) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1923), *Recuerdos de mi vida: Historia de mi labor científica*. Madrid. Alianza Editorial. 1981, pp. 68-88.

(3) Existen diversas ediciones de este trabajo:

RAMÓN Y CAJAL, S. (1893), «La rétine des Vertébrés». *La Cellule*. Tomo IX, pp. 121-258.

RAMÓN Y CAJAL, S. (1894), *Die Retina der Wirbelthiere. Untersuchungen mit der Golgi-Cajal'schen Chromsilbermethode und der Ehrlich'schen Methilen-blaufärbung*. Wiesbaden. Verlag Von J. F. Bergmann. Traducido por Richard Greeff.

RAMÓN Y CAJAL, S. (1932-1933), «La rétine des Vertébrés». *Travaux du Laboratoire de Recherches Biologiques*. Tome XXVIII. Appendice.

RAMÓN Y CAJAL, S. (1972), *The structure of the Retina*. Springfield, Illinois. Charles C. Thomas. Traducido por Sylvia A. Thorpe y Mitchell Glickstein.

(4) Véase: SCHULTZE, Max (1866), «Zur Anatomie und Physiologie der Retina». *Archiv für Mikroskopische Anatomie*. Band II, pp. 175-286.

SCHULTZE, M. (1873), The retina. En: STRICKER, S. (Ed.), *Manual of Human and Comparative Histology*. London. The New Sydenham Society. Vol. III, pp. 218-298.

(5) Véase: TARTUFERI, Ferruccio (1887), «Sulla anatomia della retina». *Internationale Monatsschrift für Anatomie und Physiologie*. Band IV, pp. 421-441.

Entre los numerosos trabajos de Dogiel merecen citarse:

DOGIEL, Alexander (1888), «Über das Verhalten der nervösen Elemente in der Retina der Ganoiden, Reptilien, Vögel und Säugetiere». *Anatomischer Anzeiger*. III Jahrg. n.º 4, 5, pp. 133-143.

DOGIEL, A. (1895), «Die Structur der Nervenzellen der Retina». *Archiv für Mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte*. Band XLVI, pp. 394-413.

(6) Véase una valoración general de la obra de Tartuferi y Dogiel en: POLYAK, Stephen L. (1941), *The retina*. Chicago. The University Of Chicago Press, pp. 166-167.

(7) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1888), «Morfología y conexiones de los elementos de la retina de las aves». Reproducido en: *Trabajos escogidos de D. Santiago Ramón y Cajal*. Madrid. Publicaciones de la Junta para el homenaje a Cajal. 1924. Tomo I, pp. 317-322.

RAMÓN Y CAJAL, S. (1888), «Estructura de la retina de las aves». Reproducido en: *Trabajos escogidos, op. cit.*, pp. 355-362.

(8) Cfr.: RAMÓN Y CAJAL, S. (1888), «Estructura de la retina de las aves». En: *Trabajos escogidos, op. cit.*, pp. 360.

(9) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1889), «Sur la morphologie et les conexions des éléments de la rétine des oiseaux». Reproducido en: *Trabajos escogidos, op. cit.* pp. 467-477.

(10) *Ibidem*, pp. 476.

(11) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1891), «Comunicación acerca de la significación de las expansiones protoplásmicas y nerviosas de las células de sustancia gris». Reproducido en: LÓPEZ PIÑERO, J.M.; MICO NAVARRO, J. A. (Eds.), (1984), *La publicaciones valencianas de Cajal*. Valencia. Primer Congreso Médico Farmacéutico Regional. Impr. F. Domenech, pp. 70-88.

(12) Véase: RAMÓN Y CAJAL, Santiago (1892), «La retina de los Teleósteos y algunas observaciones sobre la de los vertebrados superiores». *Anales de la Sociedad Española de Historia Natural*. Vol. XXI, pp. 281-305.

(13) Cfr. RAMÓN Y CAJAL, S. (1893), «La rétine des Vertébrés», *op. cit.* p. 126.

(14) Véase: POLYAK, S. L. (1941), *The retina, op. cit.*, pp. 191-195.

(15) Véase: RODIECK, R. W. (1973), *The Vertebrate Retina. Principles of Structure and Function*. San Francisco. W. H. Freeman and Company. pág. 386.

(16) Véase: POLYAK, S. L. (1941), *The retina, op. cit.*, pp. 262-263.

(17) Véase: DOWLING, John E. (1987), *The retina. An approachable Part of the brain*. Cambridge, Massachussets. The Belknap Press of Harvard University, pp. 23-24.

- (18) Cfr.: RAMÓN Y CAJAL, S. (1893), «La rétine des Vertébrés», *op. cit.*, pp. 242.
- (19) Véase: BLANKS, Janet C. (1989), «Morphology of the retina». En: OGDEN, Th. E. (Ed.), *Retina*. St. Louis. Missouri. The C.V. Mosby Company. Vol. 1, pp. 4146.
- MILLER, Robert F. (1989), «The physiology and morphology of the vertebrate retina». En: OGDEN, Th. E. (Ed.), *op. cit.* Vol. I. 84-86.
- (20) Véase: POLYAK, S. L. (1941), *The retina, op. cit.* pp. 265-296.
- (21) Véase: BOYCOTT, B. B.; DOWLING, J. E. (1969), «Organization of the primate retina: light microscopy». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Serie B. Biological Sciences*. n.º 799, Vol. 255, pp. 110-111.
- (22) Cfr.: RAMÓN Y CAJAL, S. (1893), «La rétine des Vertébrés», *op. cit.*, pp. 243.
- (23) Cfr.: POLYAK, S. L. (1941), *The retina, op. cit.* pp. 177.
- (24) Véase: PICCOLINO, Marco (1988), «Cajal and the retina: a 100 year retrospective». *Trends in Neurosciences*. Vol 11. n.º 12. pág. 522.
- (25) Cfr.: RAMÓN Y CAJAL, S. (1893), «La rétine des Vertébrés», *op. cit.*, pp. 244.
- (26) Véase las obras citadas de SCHULTZE y PARINAUD, H. (1881), «L'Héméralope et les fonctions du pourpre visuel». *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*. Juillet-December. Tome XCIII, pp. 286-287.
- (27) Véase: POLYAK, S. L. (1957), *The Vertebrate visual system*. Chicago. Chicago University Press, pp. 71-72.
- (28) Véase: GRANIT, Ragnar (1947), *Sensory mechanisms of the retina with an appendix of electroretinography*. London. Geoffrey Cumberlege. Oxford University Press.
- HARTLINE, H. K. (1940), «The receptive fields of optic nerve fields». *American Journal of Physiology*. Vol. 130, pp. 690-699.
- HARTLINE, H. K. (1941-42), «The neural mechanism of vision». *Harvey Lectures*. Series XXXVII, pp. 39-68.
- Una lista de las objeciones a la interpretación funcional de la retina planteada por Cajal puede verse en: POLYAK, Stephen L. (1941), *The retina, op. cit.*, pp. 181-187.
- (29) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1889), «Coloración por el método de Golgi de los centros nerviosos de los embriones de pollo». Reproducido en: *Trabajos escogidos, op. cit.*, pp. 373-376.
- (30) Cfr.: RAMÓN Y CAJAL, S. (1890), «Estructura del lóbulo óptico de las aves, y origen de los nervios ópticos». Reproducido en: *Trabajos escogidos, op. cit.*, pp. 390-391.
- (31) Cfr.: RAMÓN Y CAJAL, S. (1890), «Contribución al estudio de la estructura de la médula espinal». Reproducido en: *Trabajos escogidos, op. cit.*, pág. 397.
- (32) *Ibidem*.
- Entre los trabajos sobre cerebelo citemos, entre otros:
- RAMÓN Y CAJAL, S. (1889). «Sur l'origine et la direction des prolongations nerveuses de la couche moléculaire du cervelet». Reproducido en: *Trabajos escogidos, op. cit.*, pp. 451-466.
- (33) Véase: HIS, Wilhelm (1886), «Zur Geschichte des Menschlichen Rückenmarkes und der Nervenwurzeln». *Abhandlungen der physischen Classe der Königlich Sächsischen Band XIII*, n.º VI, pp. 479-514.
- HIS, Wilhelm (1887), «Die Entwicklung der ersten Nervenbahnen beim menschlichen Embryo. Uebersichtliche Darstellung». *Archiv für Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, pp. 368-378.

(34) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1890), «Notas anatómicas: Sobre la aparición de expansiones celulares en la médula embrionaria». Reproducido en: *Trabajos escogidos, op. cit.* pp. 583-584.

El mismo argumento es repetido en la versión francesa de este trabajo, que apareció en la publicación *Anatomischer Anzeiger*, véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1890), «A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet?» Reproducido en: *Trabajos escogidos, op. cit.*, pp. 612.

(35) Cfr.: RAMÓN Y CAJAL, S. (1890), «Notas anatómicas: Sobre la aparición de expansiones celulares en la médula embrionaria». Reproducido en: *Trabajos escogidos, op. cit.*, pp. 584.

(36) Cfr. RAMÓN Y CAJAL, S. (1893), «La rétine des Vertebres», *op. cit.*, pp. 236-237.

(37) *Ibidem.* p. 237.

(38) Véase: HAMBURGER, Victor (1980), «S. Ramón y Cajal, R. G. Harrison, and the beginnings of Neuroembriology». *Perspectives in Biology and Medicine*. Vol. 23, n.º 4. p. 606.

(39) Véase: METCHNIKOFF, Elie (1892), *Leçons sur la Pathologie Comparée de l'inflammation*. París. G. Masson, Editeur, pp. 35-42, 139-146.

(40) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1880), «Investigaciones experimentales sobre la génesis inflamatoria y especialmente sobre la emigración de los leucocitos». Reproducido en: *Trabajos escogidos, op. cit.*, pp. 1-51.

(41) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1899-1904), *Textura del Sistema Nervioso del Hombre y los Vertebrados*. Madrid. Imp. Nicolás Moya, pp. 554-561.

Tampoco en la versión ampliada en francés de su conocido manual desarrolla Cajal mucho más su hipótesis, véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1909-1911), *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*. París. A. Maloine, Editeur. Tomo I, pp. 650-664.

(42) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1913-14), *Estudios sobre la Degeneración y Regeneración del Sistema Nervioso*. Madrid. Imp. Nicolás Moya.

Un estudio más detallado de los trabajos de regeneración del Sistema Nervioso de Cajal puede verse en: BARATAS DÍAZ, Luis Alfredo. *Introducción y desarrollo de la Biología Experimental en España* (En prensa),

(43) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1923), *Recuerdos de mi vida: Historia de mi labor científica, op. cit.*, pág. 46.

Indicaciones interesantes sobre este particular pueden encontrarse en: CARRATO IBÁÑEZ, Alfredo (1983), «Evolución del Instituto Cajal». *Arbor*. Marzo. Tomo 114, n.º 447, pp. 44-45.

(44) Véase: LAÍN ENTRALGO, Pedro (1989), «Cajal en Barcelona (1887-1892)», *Revista de la Real Academia de Medicina de Barcelona*. Setembre-Deseembre. Vol. 4, n.º 3. p. 159.

(45) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1891), «Sur la structure de l'écorce cérébrale de quelques mammifères». *La Cellule*. Tome VII, pp. 172.

(46) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1893), «La rétine des Vertébrés», *op. cit.*, p. 126.

(47) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1894), «La fine structure des centres nerveux». *Proceedings of the Royal Society*. Tome LV, pp. 465-466.

(48) Cfr.: RAMÓN Y CAJAL, S. (1894), «Consideraciones generales sobre la morfología de la célula nerviosa». *La Veterinaria Española*. Vol. 37. 20 junio, n.º 1320, p. 257.

(49) *Ibidem.* 10 julio, n.º 1322, p. 289.

Una valoración sobre este artículo puede verse en: LÓPEZ PIÑERO, José María (1988). *Ramón y Cajal*. Barcelona. Salvat Editores, p. 143.

(50) Cfr.: CARRATO IBAÑEZ, Alfredo (1983), «Evolución del Instituto Cajal», *op. cit.*, pp. 44-45.

(51) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1894), «Consideraciones generales sobre la morfología de la célula nerviosa», *op. cit.*, 20 junio, p. 258.

(52) Véase: GLICK, Thomas F. (1982), *Darwin en España*. Barcelona. Ediciones Península, pp. 20-24.

(53) Véase: RAMÓN Y CAJAL, S. (1897), «Leyes de la morfología y dinamismo de las células nerviosas». *Revista Trimestral Micrográfica*. Tomo II, pp. 1-28.

(54) Véase: LORENZO LIZALDE, Carlos (1991), *El Pensamiento de Cajal*. Zaragoza. Institución Fernando el Católico, pp. 21-27.

(55) Véase: NUÑEZ RUIZ, Diego (1975), *La mentalidad positiva en España: Desarrollo y crisis*. Madrid. Tucar Ediciones, pp. 184-187.