

*Del prof. Santiago Ramon y Cajal
contatti superi
B. Ramon*

LE CONFERENZE DELL'ACCADEMIA DELLE SCIENZE DI TORINO

20 febbraio 1991

ANTONIO BARASA

CAMILLO GOLGI e SANTIAGO RAMON Y CAJAL
MAESTRI DI NEUROLOGIA, IERI ED OGGI

LE CONFERENZE DELL'ACCADEMIA DELLE SCIENZE DI TORINO

20 febbraio 1991

ANTONIO BARASA

CAMILLO GOLGI e SANTIAGO RAMON Y CAJAL
MAESTRI DI NEUROLOGIA, IERI ED OGGI

TIPOGRAFIA EMILIO BONO - VIA SAN PAOLO 12 - TORINO

Ringrazio il Presidente dell'Accademia ed il Presidente della Classe di Scienze fisiche, per avermi offerto il piacere di parlare su questi due personaggi così luminosi della Biologia, e ringrazio tutti gli intervenuti, gentili Signore, Signori, Rettore, Amici e soprattutto gli Studenti.

Guardando in sala, mi ritengo fortunato, e quindi felice, perché la sorte mi concede ancora di vedere i miei Maestri, Giovanni Godina e Rodolfo Amprino, che mi insegnarono a lavorare in laboratorio: li ringrazio e saluto con affetto e amicizia.

Ormai cento anni sono trascorsi da quando Camillo Golgi e Santiago Ramón y Cajal eseguirono le loro più importanti ricerche, con intelligenza e pazienza, svelando la meravigliosa architettura del sistema nervoso, fino ad allora in buona parte sconosciuta. Anche nei più recenti trattati di Neurologia, Anatomia ed Istologia sono riportate le loro scoperte e sono ampiamente riprodotti i loro disegni, spesso senza citare la fonte, insuperabili per precisione e ricchezza di dettagli morfologici.

Alcuni ricordano di certo che Golgi e Cajal ricevettero nel 1906 il Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina; altri, studiosi di Scienze biologiche e mediche, ricordano anche che essi si mantennero per tutta la vita e con tenacia su posizioni opposte, soprattutto per quanto riguarda l'interpretazione delle connessioni tra le cellule nervose. Per una parte dei presenti, Golgi e Cajal sono forse personaggi storicamente importanti, ma senza volto e senza una precisa collocazione nell'ampio spettro del sapere umano.

Mi è quindi parso di un certo interesse presentare oggi alcuni aspetti della storia di questi uomini di scienza che hanno esplorato una piccola, importante parte del mondo animale.

Spero e mi auguro che da un lato Golgi e Cajal possano risvegliare ricordi piacevoli di anni passati tra i banchi universitari e nei laboratori o per i più anziani dietro le cattedre, e che d'altro lato essi riescano a destare ammirazione nei giovani, attraendoli verso un campo di studio e di ricerca poco appariscente, non sempre gratificante e spesso ritenuto disgiunto da un'applicazione pratica immediata: l'indagine strutturale delle cellule e dei tessuti.

Mi sia permessa a questo punto una breve considerazione di carattere generale; è molto diffusa l'opinione che gli uomini di scienza possano essere distinti in due gruppi: quelli che si attardano in speculazioni di scienza pura e sterile e quelli che agiscono in modo da produrre un miglioramento immediato delle condizioni di vita dell'uomo. È il vecchio problema della scienza teorica e della scienza pratica. Questi due aspetti della scienza però non sono sempre disgiunti: si pensi ad es. all'industria degli obbiettivi di precisione per i microscopi, fiorita in Germania nel secolo scorso e fondata sulle ricerche teoriche di ottica matematica di Ernst Karl Abbe.

Molte volte, alla scoperta di un fatto nuovo in laboratorio, seguono, in tempi resi più brevi dal galoppante progresso tecnologico, le applicazioni pratiche, favorite eventualmente da uno o più fatti nuovi capaci di vitalizzarlo. Infatti, una data invenzione si è rivelata spesso come la congiunzione di più verità in una risultante utile, tecnologicamente realizzabile.

Mettiamo ora da parte queste considerazioni e vediamo come vissero e lavorarono Golgi e Cajal, come essi arricchirono le conoscenze dell'uomo, come e perché nacque tra di essi una dura polemica e che cosa è rimasto del loro insegnamento.

CAMILLO GOLGI nacque il 7 luglio 1843 a Corteno, oggi Corteno Golgi, piccolo paese della valle di Corteno, tributaria di destra dell'alta Valle Camonica; il padre, Alessandro, di Pavia, ultimo degli 8 figli del cappellaio Michele, vi esercitava le funzioni di medico condotto.

Nel 1865 si laurea in medicina a Pavia, dopo anni di studio diligente, metodico, appassionato, durante i quali era stato allievo interno presso la Clinica psichiatrica diretta da Cesare Lom-

broso e aveva frequentato con molto interesse il laboratorio di Patologia sperimentale diretto da Giulio Bizzozero, di tre anni più giovane, allievo di Oehl, laureato in Medicina a soli 20 anni.

Iniziò la ricerca scientifica sotto la guida di Lombroso e pubblicò nel 1869 una nota: « Sulla eziologia delle alienazioni mentali in rapporto alla prognosi ed alla cura », nella quale sostenne che la pazzia è la conseguenza di gravi alterazioni organiche dei centri nervosi.

Abbandona ben presto Lombroso, forse perché non del tutto convinto dei suoi metodi di ricerca, e si avvicina sempre più a Giulio Bizzozero al quale, a soli 21 anni, era stato affidato l'incarico d'insegnamento della Patologia generale. Il contatto con Bizzozero fece sorgere in Golgi quella passione per la ricerca di laboratorio che non l'avrebbe più abbandonato.

La bravura dimostrata da Golgi fu tale che, nel 1871, la Facoltà gli consentì di svolgere un corso libero, gratuito, di « Applicazioni del microscopio alla Clinica ».

Sotto la guida di Bizzozero, Golgi inizia alcune ricerche sulle alterazioni dei vasi linfatici e sulla « sostanza connettiva » del cervello; in esse sostiene che lo stroma della neuroglia posta tra i neuroni non è formato da un cemento molle contenente cellule sferoidali, come pretendeva Virchow, o da formazioni stellate, dette « equivalenti cellulari » da Deiters (1865), ma da vere cellule con prolungamenti, molti dei quali inseriti alla parete dei vasi: queste osservazioni sono state in gran parte confermate in seguito da altri ricercatori.

L'amicizia con Bizzozero continuò anche dopo che il giovanissimo patologo, nel 1872, si trasferì a Torino, alla cattedra di Patologia generale vinta per concorso; essa venne ulteriormente saldata nel '77, quando Golgi sposò Lina Aletti, figlia di Maddalena Bizzozero, sorella di Giulio.

Nel '72 la carriera di Golgi ricercatore rischiò di essere interrotta: il padre, preoccupato di vedere Camillo affaticarsi senza guadagno materiale nella ricerca, lo indusse a partecipare al concorso per il posto di primario nel Pio Luogo degli Incurabili di Abbiategrasso, un cronicario assai fatiscente; Camillo ha 29 anni, obbedisce al padre, vince il concorso e va ad Abbiategrasso, con uno stipendio annuo di 1.900 lire (corrispondente a 650.000 lire mensile di oggi). È addolorato di aver abbandonato

Pavia, ma non si scoraggia. Allestisce nella cucina del suo alloggio nel Pio Luogo un rudimentale laboratorio, nel quale prosegue le ricerche iniziate a Pavia. Nel corso di una di esse ottenne probabilmente i primi risultati con una tecnica di impregnazione cromo-argentina delle cellule nervose da lui ideata. Questa tecnica si dimostrò in seguito la più importante tra quelle che vengono impiegate per lo studio del tessuto nervoso e quella che produsse la più ricca messe di informazioni morfologiche e funzionali sui neuroni.

È stato detto da più parti, a volte anche in maniera impetuosa, che Golgi fu aiutato dal caso, — Musa ispiratrice di molte grandi scoperte —, nel mettere a punto questo metodo. Ritengo che i pettegolezzi, anche se fondati su aneddoti precisi, non possano sminuire l'alto valore scientifico di una scoperta.

Il Golgi, insoddisfatto dei metodi allora in uso, i quali consentivano, nelle sezioni di tessuto nervoso, di evidenziare soltanto il corpo cellulare ed il tratto iniziale dei prolungamenti dei neuroni, era da tempo alla ricerca di nuove tecniche che consentissero invece di rivelare per intero la reale estensione di queste cellule; il suo carattere chiuso, introverso, non gli permise di rendere pubblici tutti i tentativi infruttuosi a mano a mano compiuti. Finalmente, nel 1873, riesce a centrare il bersaglio e pubblica i risultati in una nota di poche pagine sulla Gazzetta Medica Italiana, col titolo : « Sulla struttura della sostanza grigia del cervello », senza figure e con scarse indicazioni tecniche, quasi avesse paura di toccare, di rompere le straordinarie strutture che gli erano apparse al microscopio: ... « ci sono giunto — dice Golgi — studiando le impregnazioni metalliche su pezzi diversamente fissati, attraverso una lunga serie di tentativi ».

Ma vediamo ora brevemente in che cosa consiste la reazione cromo-argentina secondo Golgi. Quando un blocco di tessuto nervoso, indurito per alcuni giorni in una soluzione di potassio bicromato, viene trasferito in una soluzione di argento nitrate, si formano bicromato e cromato d'argento, in soluzioni soprasature, che precipitano in forma di cristalli intorno a punti di aggregazione ed in quantità differente nelle varie parti del blocco di tessuto, producendo un annerimento delle cellule nervose che spiccano quindi nettamente su di un fondo giallo traslucido: è la cosiddetta reazione nera. Le sedi in cui compaiono i primi nuclei di questa aggregazione cristallina sono dipendenti dalle caratteristiche

morfologiche e chimico-fisiche del materiale impregnato (Liesegang, 1910). Questa dipendenza, estremamente variabile, giustifica il carattere capriccioso, incostante ed in parte imprevedibile della reazione cromo-argentina. Chi si è cimentato con questa tecnica, anche se dotato di una certa abilità manuale, si è certamente reso conto della perizia e della mole di lavoro profuse da Golgi e da Cajal nelle loro splendide ricerche.

Queste medesime considerazioni valgono anche per tutte le altre impregnazioni metalliche derivate da quella di Golgi (Cox, Kopsch, Bubenaité, Fox, Ramòn-Moliner, ecc.).

Secondo Braitenberg (1967) la riuscita del metodo di Golgi è soprattutto legata alla formazione dei precipitati durante l'interazione bicromato-argento ed al tipo di cristalli che si formano: infatti, l'impregnazione cromo-argentina dei neuroni risulta migliore e più completa se alla superficie del blocco di tessuto si forma uno spesso strato di cristalli aghiformi che gli conferiscono un aspetto vellutato.

I cristalli di cromato d'argento si accrescono e si estendono anche dentro i neuroni, « come vermi striscianti », per impiegare la felice espressione di Blakstad (1965) che fu in grado di fornire una documentazione dinamica di questo fenomeno.

Golgi, fermamente convinto che lo studio del funzionamento del tessuto nervoso potesse progredire soltanto con un'analisi strutturale accurata, capì subito l'importanza del metodo che aveva ideato e scrisse, con giustificato orgoglio, nel 1875: ... « Il mio metodo... è tra i più preziosi che possessa la tecnica microscopica e, a mio parere, esso è destinato ad avere una parte di grande importanza nella soluzione dei problemi che tuttora si affacciano allo studio degli stessi organi centrali nervosi ». Il futuro gli diede ragione.

Nel 1875 Golgi pubblica i risultati di una ricerca sui bulbi olfattivi, sulla « Rivista sperimentale di Freniatria e di Medicina legale », corredata da una tavola di disegni da Lui stesso eseguiti dai preparati: sono le prime figure pubblicate di neuroni impregnati con la tecnica cromo-argentina; Golgi ne fornisce una descrizione dettagliata ed afferma con onesta sincerità che i risultati ottenuti sono ancora in parte casuali.

In questo stesso anno, spinto da una sempre più forte predilezione per le ricerche neuroistologiche ed incoraggiato dai risultati ottenuti, rinuncia all'incarico poco stimolante di Abbiategrosso e ritorna a Pavia, ove la sua competenza viene premiata con un posto di professore straordinario di Istologia: Golgi ha 32 anni.

Contemporaneamente vince il concorso per un posto di professore ordinario di Anatomia umana a Siena, ove si trasferisce per un anno accademico. Nel 1876 vince anche il concorso per la cattedra di Anatomia di Torino, ma dà la preferenza a quella di Istologia pratica e di Tecnica microscopica offertagli dalla Facoltà medica di Pavia. Nell' 81 passa alla cattedra di Patologia generale, ma conserva anche l'incarico di insegnamento dell'Istologia. Mantiene la docenza in queste due discipline fino al 1918, quando si ritira, a 75 anni, per limiti di età.

Nel laboratorio di Pavia si stanno a mano a mano delineando le idee di Golgi sulla morfologia delle cellule nervose e sulle loro connessioni. Già nei primi lavori Egli aveva sostenuto che i prolungamenti protoplasmatici (cioè i dendriti), anziché formare un intricato reticolo dal quale emergerebbe il neurite, come sosteneva allora Gerlach, terminassero liberamente e servissero per la connessione tra le cellule nervose o per la loro nutrizione. Ma fu soprattutto con la ricerca sui bulbi olfattivi che Golgi prospettò con maggiore convinzione l'idea di una rete nervosa diffusa, già abbozzata negli anni precedenti. Secondo Golgi il neurite si divide in sottili e numerosi filamenti che si intrecciano in un sistema retiforme, esteso in ogni parte della sostanza grigia. Questa rete nervosa diffusa differisce un poco da quella proposta da Gerlach in quanto, secondo Golgi, alla sua formazione non partecipano i dendriti. Ancora oggi sfuggono le ragioni per le quali Golgi, attento ed acuto osservatore, sostenne fermamente la terminazione libera dei dendriti, ma non dei neuriti. Golgi lascia però aperta la questione: se si tratti di una rete con semplice intreccio dei singoli filamenti nervosi, oppure di una rete nella quale le fibrille di neuroni differenti si anastomizzano; in ogni caso, la rete nervosa diffusa, secondo Golgi, è la sede nella quale avviene il collegamento tra le varie parti del tessuto nervoso.

In seguito verrà esaminata la controversia sorta tra Golgi e Cajal sulle modalità di connessione tra le cellule nervose. Per ora è importante affermare con sicurezza che il metodo al cromato d'argento ideato da Golgi consentì alla tecnica istologica di compiere un notevole balzo tecnologico il quale rese possibile una precisa e completa descrizione morfologica dei neuroni,

mai ottenuta prima di allora. Uno dei vantaggi offerto da questo metodo risiede nel fatto che esso mette in evidenza, anne-
rendolo, soltanto un piccolo numero dei neuroni, frammisti ad
altri che invece non risultano impregnati, con un rapporto di
1 : 10 - 1 : 40, a seconda delle varianti tecniche impiegate. Di
conseguenza risulta possibile, da sezioni spesse, anche di 200 - 300
micrometri, ricavare disegni o fotografie di piani focali differenti
che forniscono una rappresentazione tridimensionale globale dei
neuroni, con tutti i loro prolungamenti, come se si trattasse di
oggetti scolpiti dall'opera paziente di un esperto cesellatore.

Attualmente, con tecniche computerizzate semiautomatiche utiliz-
zanti la microscopia confocale a raggio laser, è possibile compiere in
pochissimo tempo e con poca fatica, un'analisi quantitativa completa e
stereoscopica dei neuroni, servendosi di preparati allestiti con la tec-
nica di Golgi. Altre tecniche recenti consentono di mettere in evidenza
certi neuroni in modo assai completo: tecniche immunocitochimiche,
fluorescenza indotta in certi neuroni del simpatico, oppure impiego di
coloranti fluorescenti (ad es. Giallo Lucifero) in grado di evidenziare i
neuroni connessi da sinapsi elettrotoniche.

In un primo tempo le ricerche di Golgi passano quasi inos-
servate tra gli studiosi del tessuto nervoso suoi contemporanei;
eppure, già nel 1875, Louis Ranvier nel suo poderoso « *Traité
technique d'Histologie* », di 1.100 pagine, in tre distinte occasio-
ni dedica alcune righe alla nuova tecnica di Golgi e dice ... « qual-
che volta i preparati sono di una bellezza rimarchevole ». Il trat-
tato di Ranvier, uno dei pochi sull'argomento disponibili in quel
tempo, doveva essere presente in tutti i laboratori d'Istologia:
ma lo stesso Ranvier, e quelli che utilizzavano il suo trattato, per
molto tempo non si resero conto della potenza innovatrice con-
tenuta nel metodo Golgi.

Negli anni '79-'80 Golgi s'interessa anche del sistema ner-
voso periferico e descrive un nuovo organo terminale muscolo-
tendineo, messo in evidenza con un metodo al cloruro d'oro: è
il cosiddetto fuso neuro-tendineo od organo muscolo-tendineo
(di Golgi), il quale funziona come un sensibilissimo dinamome-
tro, capace di registrare il grado di tensione del muscolo e di
concorrere alla sua regolazione per via riflessa.

Negli anni '82-'84 Golgi si occupa di patologia renale; in

particolare studia l'ipertrofia renale compensatoria e la neoformazione dei tubuli renali nel morbo di Bright.

Le scoperte di Golgi sul tessuto nervoso continuano però ad essere trascurate. Il grande studioso pavese non si scoraggia, prosegue le sue bellissime ricerche su varie parti del cervello e le riunisce in un volume di oltre 200 pagine e 24 tavole fuori testo, pubblicato nel 1885 con il titolo: « Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso ».

Finalmente, l'importanza del metodo cromo-argentico e le ricerche di Golgi ottengono il giusto riconoscimento nel 1885, con la pubblicazione del suddetto volume, dedicato a Giulio Bizzozero, e dopo che Euler Bleuler fece vedere in una riunione medica a Zurigo dei preparati di corteccia celebrale di coniglio che egli aveva allestito con il metodo di Golgi per incarico di Auguste Henri Forel, psichiatra ed entomologo svizzero. Soprattutto importante fu la diffusione del metodo voluta dallo svizzero Rudolf Albert Kölliker, allora settantenne, patriarca dell'Istologia mondiale ed anatomico nell'antica Università di Würzburg.

Nel 1887 Golgi fece pervenire a Kölliker alcuni dei suoi preparati: iniziò subito tra i due scienziati una fitta ed amichevole corrispondenza, alternata a frequenti viaggi di Kölliker a Pavia per incontrarsi col ben più giovane collega transalpino, da Lui considerato « il primo che aprì la via per una comprensione vera della struttura così complicata del sistema nervoso ».

Ad un certo punto, tra l'85 ed il '93, Golgi abbandona temporaneamente le indagini sul tessuto nervoso e si dedica con successo allo studio della malaria, — uno dei maggiori problemi sanitari dell'Italia umbertina —, il cui agente patogeno, intravisto nel 1880 da Alphonse Laveran, era stato da poco tempo descritto in modo preciso da Ettore Marchiafava ed Angelo Celli. Golgi riuscì a chiarire per primo il ciclo asessuato di due forme di plasmodio, giungendo ad una interpretazione delle due forme cliniche, terzana e quartana, della febbre malarica; mise inoltre in evidenza una stretta corrispondenza tra lo sviluppo ciclico dei parassiti e la ripetizione periodica degli accessi febbrili; Egli stabilì soprattutto qual'è il momento più favorevole per la somministrazione del solfato di chinino, in modo da ottenere un'efficace azione terapeutica.

Nel '93 Golgi mette in evidenza una rete di minuti canali- coli intorno alle cellule delomorfe delle ghiandole gastriche, ed in via eccezionale anche nel loro interno: sono i cosiddetti ca- pillari di secrezione intercellulari ed intracellulari.

Nel 1894 la Facoltà di Medicina di Würzburg assegna all'una- nimità a Golgi, su proposta di Kölliker, il 2° Premio Rieneker, del quale era stato insignito per la prima volta, nel '91, Robert Koch.

Riprese le ricerche sul tessuto nervoso, nel corso di studi sulla struttura dei neuroni, utilizzando una variante della rea- zione nera, Golgi descrive nei neuroni di Purkinje di un allocco (*Strix flammea*) una nuova struttura, posta tutto intorno al nu- cleo e da Lui denominata « apparato reticolare endocellulare », ed in seguito « apparato reticolare interno » (1898). Golgi è un ricercatore prudente: non propone alcuna interpretazione sulla funzione di questa struttura, ma fa notare che essa consente di fornire, indirettamente, un'immagine più definita e particolareg- giata delle zolle di sostanza cromofila da poco tempo descritte da Franz Nissl nei neuroni (1894).

Ancora una volta Golgi non viene subito creduto e per molti anni i sapienti si accapigliano in discussioni per lo più sterili sulla reale esistenza in vivo di queste strutture, con il solo risul- tato di ritardare le ricerche sulla loro funzione. Ora la disputa è finita, soprattutto dopo che la microscopia elettronica ad alto voltaggio e quella in scansione hanno potuto confermare la descrizione data da Golgi. Si noti che questa è l'unica parte del- la cellula indicata universalmente col nome del suo scopritore: « il Golgi », presente in tutte le cellule eucariotiche, animali e ve- getali.

Nell'aprile del 1900 viene tenuta a Pavia, in onore di Golgi, la 14ª riunione dell' « Anatomischen Gesellschaft »: vi partecipa il meglio dell'Istologia e dell'Anatomia europee; manca Cajal.

Nel giugno dello stesso anno, Golgi, per i suoi meriti scien- tifici, viene nominato Senatore del Regno dal Re Umberto I°.

Nel 1903 viene pubblicata a Milano, da Ulrico Hoepli, la mo- numentale « Opera omnia » di Golgi, in tre volumi di grande formato, i primi due di Istologia normale, il 3° di Patologia gene- rale e di Istopatologia; a questi si aggiunse nel 1929 un 4° volu- me, postumo, contenente scritti di argomenti vari. Quest'opera,

di 1600 pagine, con 58 tavole fuori testo, è un segno di prestigio per le più importanti biblioteche scientifiche di tutto il mondo ed un punto di riferimento preciso per chiunque intenda affrontare lo studio della minuta struttura del tessuto nervoso.

Nel 1906 Golgi, unitamente a Cajal, riceve il 6° Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina, dopo quelli assegnati negli anni precedenti a von Behring, Ross, Finsen, Pavlov e Koch. Kölliker, che alcuni anni prima si era espresso a favore di Giovanni Battista Grassi e di Magnus Gustav Retzius, è stato uno dei principali promotori per l'assegnazione del Premio a Golgi ed a Cajal, riuscendo a prevalere su di un'altra « corrente di stupidi » (come disse Kölliker in una lettera a Golgi), i quali sostenevano altri due candidati dei quali l'anatomico di Würzburg non aveva alcuna stima: il fisiologo Bethe e lo zoologo Apàthy.

Dopo il Nobel, Golgi dirige con successo una intensa campagna antimalarica nelle province di Pavia e di Vercelli. Durante la guerra del '15 - '18 organizza a Pavia i servizi medico-chirurgici per l'assistenza ai feriti provenienti dal fronte, soprattutto a quelli neurolesi.

La sua attività di ricerca è ormai notevolmente rallentata e non più rivolta al tessuto nervoso; negli ultimi anni si occupa delle cellule del sangue e dei globuli vitellini nella uova degli animali Ovipari.

Camillo Golgi è diventato un personaggio famoso, credibile, influente, impegnato, e si dedica, nell'amata Pavia, come Preside della Facoltà di Medicina e come Rettore, al potenziamento degli Istituti di ricerca scientifica, alla creazione della Casa dello Studente ed all'organizzazione del nuovo Policlinico, che non potrà vedere ultimato. In questa sua nuova veste sociale e burocratica, spesso conferita a grandi uomini di una certa età, operò sempre con passione e rettitudine, dimostrando un grande attaccamento al glorioso ateneo pavese. Fu profondamente turbato quando, nel 1924, venne creata la Facoltà di Medicina di Milano, la quale, secondo Golgi, avrebbe privato la sua città dell'ambita prerogativa di unico Ateneo lombardo di cui fino ad allora aveva goduto.

Quando nel 1918 lasciò l'insegnamento, gli succedettero Aldo Perroncito (che aveva sposato Anna, sua figlia) e, dopo di lui, Emilio Veratti e Piera Locatelli, suoi ultimi allievi diretti. I suoi

discepoli furono numerosi e molti di essi si sparsero in ogni parte d'Italia per trasmettere e continuare l'opera del Maestro nei vari campi della Patologia generale, della Neurologia, dell'Anatomia e dell'Istologia. Tra di essi si ricordano: Vittorio Marchi, Romeo Fusari, Carlo Martinotti, Giovanni Marengi, Antonio Pensa, Ernesto Lugaro, Domenico Cesa-Bianchi, Luigi e Guido Sala, Cesare Sacerdotti, Adelchi Negri e tanti altri.

SANTIAGO RAMON Y CAJAL nasce il 1° maggio del 1852 a Petilla de Aragòn, minuscola « isola » verde della Navarra, ai piedi dei Pirenei occidentali, un'area di condizioni economiche assai depresse, arida, con una bassissima densità di popolazione, nella quale si pratica da secoli l'allevamento brado, di tipo transumante. Il padre, Justo Ramòn Casasùs, aragonese, era il medico di Petilla, poche case cresciute su di un assolato rilievo roccioso.

All'età di 8 anni nasce in Santiago la passione per il disegno, che non lo abbandonò mai, nonostante la forte ostilità del padre. Si procura i colori dalle pitture raschiate dai muri o dalla carta colorata messa a macerare.

Il suo carattere di sognatore, sentimentale, romantico, altero ed intollerante di ogni disciplina, gli procura un'adolescenza difficile. Messo in un Collegio di Padri Scolopi, vi accumula punizioni in serie. Per calmare la sua vocazione pittorica e punirlo per lo scarso rendimento al Liceo, il padre lo impiega nei mesi estivi, prima come garzone presso un barbiere e poi come apprendista presso un calzolaio. Il contatto con il popolo piace a Cajal, che apprezza l'umiltà e la modestia, qualità comuni alla gente povera e laboriosa.

Viene bocciato all'esame di maturità, anche perché ha disegnato sul muro bianco di una casa di Ayerbe le caricature dei professori del Liceo, che i suoi compagni bersagliano di sassate, colorite con epiteti grossolani. Ottenuta finalmente la maturità, si iscrive a Saragoza all'anno preparatorio per la Facoltà di Medicina nella quale il padre, nel 1870, ottiene l'incarico di professore interino di Dissezione. È un momento importante per

il futuro di Cajal: padre e figlio, rappacificati, per tre anni studiano a fondo l'Anatomia, rimanendo fino a tarda notte in una disadorna sala di dissezione posta nell'orto del vecchio ospedale di Santa Engracia. Durante quel periodo Santiago esegue molti disegni ed acquarelli di Anatomia, guidato dall'entusiasmo del padre, che studia per poter insegnare. Da quel lavoro nasce uno splendido album anatomico mai pubblicato, ancora oggi conservato in originale nella Facoltà di Medicina di Saragoza.

Alla fine del 2° anno di Medicina, a causa della sua abilità, benché ancora studente, Cajal ottiene un posto di aiuto di Dissezione. Studia con ottimo profitto l'Anatomia e la Fisiologia, allora come oggi, pilastri sui quali si costruisce la cultura del medico; studia invece il minimo indispensabile le altre materie.

Durante gli ultimi anni di Università sorsero in lui nuove passioni: la letteratura, la ginnastica (soprattutto per potersi difendere con la forza dai compagni), la filosofia; quest'ultima si rivelò in seguito un elemento determinante nel creare in Cajal una condizione di spirito favorevole alla futura ricerca scientifica. Nel giugno del '73, a 21 anni, ottiene la licenza in Medicina. Subito dopo, inizia il servizio militare come ufficiale medico a Lérída, in Catalogna.

Nel '74 parte come capitano medico per Cuba, ove si stanno spegnendo le ultime luci dell'immenso impero coloniale di Carlo V°, reso vacillante dalla proclamazione dell'indipendenza e dall'abolizione della schiavitù cubana, volute da Carlos Manuel de Céspedes. Rimane a Cuba poco più di un anno e viene rimpatriato perché affetto da una gravissima forma di paludismo che lo ha ridotto ad uno stadio quasi larvale.

Ripresi gli studi di Anatomia a Saragoza per volere del padre, nel '75 viene nominato interino di Anatomia e nel '77 professore ausiliario, dopo aver conseguito il dottorato a Madrid.

Preso dalla passione per la ricerca, allestisce a proprie spese, in un solaio, un laboratorio di Istologia, dotato di un microscopio francese Verick con un obbiettivo per immersione ad acqua e di un rudimentale microtomo modello Ranvier.

Nel '78 subì un episodio di emottisi che lo tenne a letto per due mesi. Durante la convalescenza a San Juan de la Peña, in cima al Monte Passo, — ove riposano, nell'antico monastero de La Cueva, i Re di Aragona —, attratto dalla nuova moda della

fotografia, riuscì a preparare delle lastre fotografiche alla gelatina-bromuro, più sensibili di quelle allora in commercio. La passione per la fotografia lo portò ad altre importanti invenzioni.

Nel 1879 ottenne la direzione del Museo di Anatomia di Saragoza e, contro il parere dei genitori e degli amici, fece un matrimonio d'amore con Silveira Fañanàs: nacquero 6 figli.

Nel laboratorio che aveva allestito nel solaio inizia le prime ricerche, da solo, senza maestri, utilizzando come unica guida tecnica il « *Traité technique d'Histologie* » di Ranvier, di cui si è già detto. Nel 1880, a 28 anni, pubblica il primo lavoro, sulla « *Genesi dell'infiammazione sperimentale nel mesentere, nella cornea e nella cartilagine* », con due tavole litografiche da lui stesso incise, come tutte quelle che pubblicò nei 10 anni successivi. Con la seconda ricerca, del 1881, « *Osservazioni microscopiche sulle terminazioni nervose nei muscoli volontari della rana* », conferma le affermazioni, allora controverse, di Krause e di Ranvier.

Dopo questi primi due lavori, Cajal compie un'analisi critica e precisa delle proprie qualità e dei propri difetti come ricercatore: si propone di sfruttare le prime senza esserne dominato, e di attenuare i secondi.

Nel 1883, dopo aver concorso invano per le cattedre di Anatomia di Granada e di Saragoza, vince il concorso per quella di Anatomia descrittiva generale di Valencia, ove si trasferisce nell'anno successivo.

Nell' '85 pubblica due lavori sul vibrione del colera, scoperto da Robert Koch due anni prima. Per queste ricerche ottiene in premio dalla città di Saragoza un magnifico microscopio Zeiss il cui obbiettivo per immersione ha un'apertura numerica di 1,18: un prodigio tecnico per quell'epoca.

Negli anni '84 - '88 pubblica a fascicoli un « *Manuale di Istologia normale e tecnica micrografica* » di circa 700 pagine e 200 figure, ricavate da incisioni su legno dei suoi preparati. Quest'opera continuò ad essere pubblicata, con varie edizioni successive, fino al 1926.

In quel tempo Cajal pensò di dedicarsi a ricerche sul tessuto nervoso; però non possedeva la tecnica necessaria, ideata da Camillo Golgi, nel '73, ma non ancora conosciuta da molti ricercatori, nonostante ne avesse già scritto il Ranvier nel suo trattato di Tecnica istologica che Cajal possedeva.

Nel 1887 si verificò un fatto casuale, ma importantissimo, determinante, che avrebbe cambiato la carriera di ricercatore e la vita stessa di Cajal: trovandosi a Madrid come membro della Commissione giudicatrice in un concorso per una cattedra di Anatomia, incontrò Luis Simarro, neurologo e psichiatra di Valencia, il quale gli fece vedere alcuni preparati di cervello ottenuti con il metodo dell'impregnazione cromo-argentina di Golgi, ed il libro che questi aveva pubblicato nell' '85, « Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso ». Cajal ne fu affascinato e diede di quei preparati di Simarro una bellissima descrizione, una vera pagina di poesia. Eppure, è opportuno ripeterlo, la meravigliosa reazione nera di Golgi aveva lasciato per molto tempo indifferente la maggior parte dei ricercatori; vigeva allora una severa disciplina di Scuola secondo la quale era scorretto utilizzare mezzi tecnici che non fossero del proprio Maestro; d'altra parte i ricercatori, Maestri compresi, si sarebbero sentiti disonorati impiegando tecniche ideate da altri. Cajal, anche in questo caso temperamento ribelle, non era di questa opinione: spronato dal solo desiderio di scoprire, non inibito dall'assurdo orgoglio patriottico dei suoi colleghi, tornato a Valencia, applica subito con entusiasmo e su vasta scala il metodo di Golgi, apportandovi numerose modifiche per renderlo meno capriccioso ed aleatorio. Questi inconvenienti del metodo avevano scoraggiato Simarro, che lo riteneva « suggestivo ma non convincente ». Cajal commenta: « A Simarro, uomo dotato di un grande talento, manca la perseveranza, virtù dei modesti ».

Si trasferisce a Barcellona, sulla cattedra di Istologia e, il 1° maggio 1888, a 36 anni, pubblica il primo lavoro sul tessuto nervoso, riguardante la struttura del cervelletto degli Uccelli.

Negli anni '87-'88 lavora alla stesura di un « Manuale di Anatomia patologia generale », che pubblica nel 1890.

Gli anni dall' '87 al '90 furono essenziali per la prodigiosa attività scientifica di Cajal, al cui successo diede un contributo importante una sua modificazione del metodo cromo-argentino di Golgi, nota come la « doppia impregnazione ».

Da un punto di vista metodologico Cajal ebbe soprattutto l'accorgimento di utilizzare per le proprie ricerche embrioni ed animali di costituzione semplice, nei quali la reazione nera ri-

sultava particolarmente completa; inoltre, essendo i prolungamenti dei neuroni meno sviluppati negli embrioni, essi risultavano più chiaramente distinti gli uni dagli altri nei preparati istologici. Golgi, che utilizzò per le proprie ricerche anche embrioni ed animali giovani, non diede alcuna importanza ai risultati ottenuti e non li citò neppure nella sua importante monografia dell' '85. Cajal ebbe invece l'accortezza di insistere su questa via: il suo carattere lo esigeva; fu compensato dai prestigiosi risultati ottenuti.

Per vedere pubblicati rapidamente i lavori, prodotti ad un ritmo sostenuto e continuo, aveva fondato, già nell' '88, una propria rivista, la « Revista trimestral micrografica de Histologia normal y patologica » che, per la maggior parte, era occupata dai risultati delle sue ricerche.

Il suo ritmo di lavoro era impressionante, mediamente di 15 ore al giorno; a volte, per concludere rapidamente una ricerca, rimaneva giorno e notte in laboratorio, senza riposo. Ammetteva che il lavoro gli procurava piacere, una « ubriacatura deliziosa », un « incanto irresistibile »! Per Lui tutti i giorni della settimana erano lavorativi: le domeniche e gli altri giorni festivi erano stati colorati in rosso sui calendari dai suoi giovani collaboratori; diceva così per celia, ma in realtà aveva molta fiducia nella gioventù del suo tempo, che riteneva culturalmente ben preparata.

I 60 colleghi ai quali Cajal aveva spedito gli estratti delle sue ricerche, si comportarono come se non li avessero letti (la stessa sorte era toccata alcuni anni prima a Golgi); ne ripubblicò quindi alcuni in francese, su riviste tedesche di prestigio: « International Monatschrift für Anatomie und Physiologie » e « Anatomischer Anzeiger ».

Già nelle prime ricerche dell' '88 - '89, Cajal si era dichiarato contrario alla teoria reticolista, sostenuta soprattutto da Georg Rindfleisch, Joseph von Gerlach e Golgi, ed a quel tempo accettata dalla quasi totalità dei ricercatori. Secondo Cajal, invece, i neuriti non formano una rete, ma si mantengono liberi e si mettono in contatto con dendriti e corpi cellulari di altri neuroni; anche i dendriti ricevono quindi e trasmettono gli eccitamenti nervosi. Nel suo primo lavoro sul tessuto nervoso Cajal afferma con sicurezza: « Ciascun elemento nervoso rappresenta una en-

tità fisiologica assolutamente autonoma ». In particolare dimostra che i neuriti delle grandi cellule stellate del cervelletto terminano intorno al cono di emergenza dei neuriti di Purkinje, in guisa di canestri (sono gli « Endkörben » di Kölliker). Questa scoperta diede l'avvio al futuro, fecondo ed innovatore contributo scientifico di Cajal.

Cajal non si arrese alla iniziale indifferenza dei suoi colleghi. Nei giorni 10 - 12 ottobre del 1889 partecipò a Berlino alla 3^a riunione annuale della Anatomischen Gesellschaft, portando con sé il proprio microscopio Zeiss ed alcuni preparati di cervelletto, di lobo ottico e di midollo spinale di Mammiferi e di Uccelli. A Berlino ebbe modo di conoscere i più famosi ricercatori dell'epoca: Weigert, Edinger, van Gehuchten, His, Schwalbe, Retzius, Waldeyer, Ehrlich e soprattutto Kölliker. I sorrisi dapprima increduli di questi sapienti, chini sui preparati di Cajal allestiti con la tecnica di Golgi, si trasformano a poco a poco in una più o meno esplicita accettazione dei nuovi fatti documentati dall'istologo spagnolo.

Fu soprattutto determinante l'entusiastica presa di posizione di Kölliker, ultrasettantenne, che nel '90 confermò ed ampliò le ricerche di Cajal rendendole note a tutti. Il Kölliker, considerato da Cajal suo padre scientifico ed il Nestore della moderna micrografia, ebbe la nobiltà di rinunciare alle proprie convinzioni reticoliste per diventare seguace del molto più giovane spagnolo; si mise anche a studiare la lingua di Cajal, per poterne leggere i lavori nel testo originale. In una affettuosa lettera a Cajal il Kölliker dice: « Le vostre scoperte sono state grandi e insperate, ma io ne ho fatta una ancora più grande: ho scoperto un sapiente che ancora non conoscevo ».

Al Congresso di Berlino è legato un altro episodio di un certo interesse: il 27 agosto del 1889 Cajal scrisse una lettera a Golgi, in francese, dicendogli che sarebbe stata sua intenzione, di ritorno dal Congresso di Berlino, passare a Pavia per mostrargli i preparati ottenuti con il suo ammirabile metodo e per ascoltare i suoi sapienti consigli. Dopo due soli giorni la lettera, da Barcellona giunse a Pavia ed il giorno successivo a Varese, via Milano, dove Golgi trascorrevva le vacanze: non vi fu risposta. Cajal andò ugualmente a Pavia, ma Golgi in quel momento era a Roma (così almeno fu detto a Cajal).

Quante polemiche e quanti equivoci si sarebbero potuti evitare se quell'incontro, tanto desiderato da Cajal, si fosse realizzato! Se questi due grandi personaggi avessero potuto discutere serenamente sul problema che li aveva appassionati per tutta la vita! Cajal considera Golgi un Maestro, ma porta in sè una velata amarezza: essere giunto a conclusioni contrarie a quelle dei reticolisti e di Golgi in particolare, al cui metodo innovatore egli doveva il successo delle proprie ricerche.

Il viaggio in Italia non è però stato inutile: Cajal, sulla via del ritorno si ferma a Torino, ove ha il piacere di conoscere l' « insigne istologo » Giulio Bizzozero ed il non meno « celebre fisiologo » Angelo Mosso. La breve sosta in Italia gli permette di rendersi conto che « i docenti italiani, molto validi, guadagnano poco più di quelli spagnoli » e che « il loro rendimento è infinitamente superiore »; questo accadeva 100 anni fa.

Nel '90 incoraggiato soprattutto dal consenso di Kölliker Cajal pubblicò 19 lavori: è una produzione eccezionale, non soltanto come quantità di carta stampata; tanto più sorprendente se si tiene conto del fatto che Cajal non voleva essere aiutato, non per mancanza di fiducia, ma perché gli piaceva così, e provvedeva di persona anche alla esecuzione dei disegni ed alla preparazione delle incisioni per la stampa delle figure: in tale modo vedeva realizzato, almeno in parte, il suo antico sogno di pittore.

Nel 1890 Cajal fa un'osservazione che si rivelerà in seguito di grandissima importanza: nel midollo spinale di embrioni di pollo di 3-4 giorni, all'estremità libera dei neuriti, vede un'espansione in forma di clava, in grado di superare gli ostacoli, come un ariete che si apre la strada in una foresta intricata: la chiama « cono di accrescimento ». Poco dopo, nel '92, precisa questo fatto e paragona il comportamento del cono di accrescimento a quello dei leucociti quando accorrono verso i focolai d'inflammazione; Cajal è molto preciso e dice: « Come i leucociti avanzano con movimenti ameboidi orientandosi verso i microbi lungo le correnti di diffusione delle tossine, così il cono di accrescimento, — guidato da certe sostanze stimolanti che diffondono nei liquidi interstiziali —, si accresce e si orienta verso quegli elementi che hanno emesso dette sostanze (fibre muscolari, altri neuroni, ecc.) »: è la teoria chemiotattica o

chemiotropica, che Egli sviluppa negli anni successivi. Cajal suppone che l'agente neurotropico agisca come un catalizzatore in grado di attivare i processi di nutrizione delle fibre nervose ed avrebbe quindi anche un'azione neurotrofica.

Cinquanta anni dopo, la teoria neurotropica offrì un importante supporto alle ricerche di Rita Levi Montalcini e di Stanley Cohen, i quali riuscirono ad isolare il Nerve Growth Factor ed a chiarirne il meccanismo di azione, ottenendo per questo il Premio Nobel nel 1986.

Cajal ritiene che durante lo sviluppo embrionale l'automatismo delle connessioni interneuronali e di quelle tra neuroni ed elementi non nervosi (ad es. le fibre muscolari) si possa spiegare con la diversità e con la specificità dei materiali di richiamo, o chemiotattici, liberati da cellule di natura diversa nelle varie parti del corpo. Per questa ragione, durante lo sviluppo, le connessioni interneuronali e cito-neurali si realizzano di solito senza errori, in modo che i neuroni risultino sempre connessi da giunzioni logiche, che ogni fibra muscolare abbia la propria innervazione e che ogni terminale assonico contragga connessioni specifiche, partecipando alla realizzazione del complesso cablaggio neuronale.

Nel 1891 Waldeyer, diventato come tanti altri sostenitore delle nuove idee espone da Cajal, introdusse il termine di neurone per designare la cellula nervosa nel senso di una unità nervosa; da allora le opinioni ed i fatti messi in luce da Cajal sono conosciuti come « teoria del neurone ».

Gli anni compresi tra l' '88 ed il '92 sono i più importanti di tutta la lunga attività scientifica di Cajal: pubblica 48 lavori. Alla fine del '92 dà alle stampe una importante monografia di 240 pagine: « La rétine des Vertébrés », che comparirà in « La Cellule » del 1893; in quest'opera sono compendiate le sue ricerche sulla retina in tutte le Classi di Vertebrati compiute negli anni '88 - '92. Questo lavoro, fondamentale per lo studio delle strutture retiniche e tuttora valido, è stato ripubblicato in tedesco nel 1894 e più recentemente in inglese (1973) nella vasta monografia R. W. Rodiek « The Vertebrate Retina ».

Nel '91 - '92, osservando al microscopio delle sezioni di cervello di un giovane coniglio rimasto per alcuni giorni in una miscela di ana-parti di potassio bicromato al 3% e di oro clo-

ruro all'1%, Cajal vide delle immagini che, a posteriori, ritene sovrapponibili a quelle che Golgi avrebbe descritto nel '98 col nome di « apparato reticolare endocellulare ». In seguito, nonostante ripetuti tentativi, non poté più riprodurre quel risultato e non lo pubblicò. Più tardi, nel 1912, Cajal porterà un contributo allo studio dell'apparato reticolare di Golgi dimostrando che nei neuroblasti allo stadio unipolare esso è localizzato in corrispondenza del cono di emergenza del neurite e che in seguito, con la comparsa dei dendriti, si estende tutto intorno al nucleo.

Nel 1892 Cajal si trasferì alla cattedra di Istologia normale e di Anatomia patologica di Madrid, che tenne fino al 1922.

* * *

Cajal poté compiere le ricerche più importanti in un periodo relativamente tranquillo per la Spagna, durante il regno di Alfonso XII° (1874-85) e durante la reggenza della madre, Maria Cristina di Asburgo-Lorena (1886-1902): questo periodo faceva seguito alle sanguinose guerre carliste ed ai lunghi decenni di dominio politico dei generali, di certo non favorevoli agli intellettuali ed alla cultura in genere. Con Alfonso XII° e Maria Cristina si ebbe in Spagna un relativo benessere socio-economico, garantito da un regime democratico-parlamentare, nel quale si alternavano Conservatori e Liberali: Cajal era con questi ultimi.

* * *

Nel 1894 la Royal Society di Londra, l'Istituzione scientifica più importante della Gran Bretagna, lo invitò per una Croonian Lecture, un traguardo prestigioso, molto ambito dagli uomini di scienza.

Negli anni '95 - '96, quasi per riposarsi, costruì un fonografo con il quale la registrazione dei suoni avveniva su di un disco anziché su di un cilindro come accadeva con il modello ideato da Edison alcuni anni prima. Nel '93 costruì un fotofonografo amplificatore; questi congegni rimasero allo stadio di prototipo.

Nei primi anni di questo secolo si dedicò all'organizzazione del « Laboratorio de investigaciones biológicas » (oggi Istituto

Cajal) creato per lui a Madrid per volere della reggente Maria Cristina e del quale ebbe la direzione per molti anni. Lo stipendio per tale carica era stato fissato in 10.000 pesetas annue; Cajal, ritenendo tale somma eccessiva, ne chiese la riduzione a 6.000: fu accontentato.

In questo laboratorio si temprarono i suoi numerosi discepoli, ai quali Cajal offrì sempre il massimo aiuto materiale e spirituale: Tello, il primo allievo, e poi Sanchez, Lafora, De Castro, Achùccaro, del Rio Hortega, Lorente de No, Villaverde e molti altri, tra i quali anche il fratello Pedro ed i figli Jorge e Luis. Tra gli allievi vi fu anche, per un certo tempo, Juan Negrin, che diventò fisiologo a Madrid e che avrebbe in seguito ricoperto importanti, delicati e discussi incarichi politici durante la guerra civile.

Negli anni 1898 - 1902 studia a fondo la corteccia cerebrale dell'uomo gettando le basi della sua citoarchitettura.

Nel periodo 1901 - 1903 mise a punto un metodo neurofibrillare fotografico, consistente nel mantenere un blocco di tessuto per alcuni giorni in una soluzione di argento nitrato e nella successiva riduzione al buio in acido pirogallico, con o senza aldeide formica. Questo metodo, perfezionamento di quello di Simarro, mette in evidenza nel corpo cellulare e nei prolungamenti di tutti i neuroni le cosiddette neurofibrille, in maniera più precisa rispetto alle tecniche neurofibrillari che erano state proposte da Apàthy e da Bethe. Cajal riteneva che le neurofibrille fossero costituite da particelle submicroscopiche e che intervenissero nei fenomeni di rigenerazione delle fibre nervose.

Il metodo all'argento ridotto produsse un notevole ampliamento delle conoscenze sul tessuto nervoso e consentì a Cajal di documentare con maggiore precisione alcuni dettagli della teoria neuronale. Inoltre, esso è in grado di mettere in evidenza in modo completo i neuroblasti ed i neuroni nelle prime fasi dello sviluppo embrionale. Questo metodo venne utilizzato per ricerche di neurogenesi, di embriologia sperimentale e più tardi anche per lo studio dei neuroni coltivati in vitro, da molti ricercatori, tra i quali si ricordano Giuseppe Levi, Victor Hamburger e Rita Levi Montalcini.

Il metodo all'argento ridotto va ricordato anche perché una sua variante, proposta dal rumeno Costantin Levaditi, è stata

utilizzata con successo per evidenziare il *Treponema pallidum* nelle sezioni istologiche.

* * *

A questo punto è possibile schematizzare il contenuto della « teoria del neurone », specchio fedele della personalità scientifica ed innovatrice dell'istologo spagnolo. Enunciata da Cajal fin dal 1889, si contrappone a quella della rete nervosa diffusa sostenuta da Golgi e ritenuta da Cajal « azzardosa » ma che, in quel tempo, era accettata da quasi tutti, con la sola eccezione degli svizzeri Wilhelm His ed Auguste Henri Forel. La « teoria del neurone » si fonda su tre punti principali:

1° - La cellula nervosa è un'entità morfologica, costituita dal corpo cellulare e da tutti i suoi prolungamenti, derivanti da un'unica cellula, il neuroblasto.

2° - La cellula nervosa comunica con le sue simili o con cellule non nervose per contiguità, mediante giunzioni, articolazioni, che Cajal definisce, con termini evocatori, « placas de l'alma » o « besos protoplasmaticos ».

Già prima di Cajal, la possibilità di una trasmissione dell'impulso nervoso per contiguità era stata sfiorata da Du Bois-Raymond (1877): infatti, — in alternativa alla supposizione di Krause e di Kühne (1860) secondo la quale a livello della connessione tra fibra nervosa e fibra muscolare vi sarebbe una scarica elettrica in grado di fare contrarre il muscolo —, Du Bois-Raymond accenna alla possibilità della liberazione di certi agenti chimici da parte dell'impulso nervoso all'estremità della fibra nervosa motrice.

Alla connessione per contiguità tra i neuroni o tra i neuroni e cellule non nervose venne dato il nome di sinapsi da Sherrington, Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina nel 1932.

3° - La propagazione dell'eccitamento nervoso avviene in una sola direzione, dal corpo cellulare lungo il neurite (conduzione centrifuga) e dai dendriti verso il corpo cellulare (conduzione centripeta): è la cosiddetta « legge della polarizzazione dinamica ». Prima di allora soltanto il fisiologo Gad aveva supposto che nei dendriti vi fosse una conduzione centripeta dell'eccitamento. Si tratta senza dubbio di una affermazione di grande importanza, soprattutto da un punto di vista funzionale,

la quale ha consentito di mettere un po' di ordine nella comprensione delle connessioni tra i neuroni, tra questi e la periferia e viceversa. La legge della polarizzazione dinamica, unita ad una precisa definizione morfologica e topografica dei neuroni, ha consentito di chiarire lo schema dei percorsi nervosi che fanno da supporto ai fenomeni riflessi.

Cajal ritenne che i prolungamenti periferici dei neuroni dei gangli spinali, a conduzione centripeta, fossero omologhi dei dendriti; la stessa interpretazione morfo-funzionale diede per il segmento soprannucleare dei neuroni olfattivi e per il segmento esterno dei fotorecettori, gli uni e gli altri cellule sensitive primarie, comparabili ai neuroni dei gangli spinali.

L'acutezza di Cajal come ricercatore andò ancora oltre: ammise infatti che esistessero tra i neuroni anche dei contatti dendro-dendritici e che quindi i dendriti potessero avere una conduzione centripeta in certi casi e centrifuga in altri: un'anticipazione che sarà confermata dopo alcuni decenni dai neuroeletrofisiologi e più tardi anche dai neuromorfologi.

In base ai fatti esposti soprattutto da Cajal si può concludere che ogni neurone rappresenti un'entità posta all'apice della gerarchia cellulare, un sistema completo, in grado di ricevere e di trasmettere dei messaggi: anche il neurone più evoluto porta in sé il ricordo filogenetico della sua origine da cellule contemporaneamente recettrici ed effettrici, differenziate nell'epitelio ectodermico che delimita il soma di animali pluricellulari primitivi (Celenterati).

La « teoria del neurone », col passar del tempo, soprattutto con l'introduzione di nuovi mezzi d'indagine e di nuove tecniche, ha subito soltanto alcuni ritocchi marginali, ma i fatti principali in essa contenuti rimangono.

Nel 1952 il fisiologo tedesco Yung, nel commemorare il 1° centenario della nascita di Cajal, disse che la teoria del neurone è stata essenziale per la moderna neurofisiologia, come quella atomica lo fu per la chimica e quella dei quanti per la fisica. Nello stesso anno il neurologo Wilder Penfield, che aveva conosciuto Cajal negli Stati Uniti nel 1924, andò appositamente a Petilla de Aragón per portare un busto in bronzo raffigurante Cajal, in occasione del 1° centenario della nascita.

Vediamo ora altri fatti della storia affascinante di Cajal. Nel 1904 fu stampato l'ultimo dei tre volumi (i primi due erano stati pubblicati nel '97 e nel '99) sulla « Textura del sistema nervoso del hombre y de los vertebrados », di complessive 1.800 pagine, con 887 figure in nero ed a colori. Cajal ritenne questo suo lavoro una prova di fervente amore tributato al suo paese, così povero di scienza. È un'opera capitale nel campo della Neuroistologia nella quale, con un'attenta rilettura si rinvengono ancor oggi fatti poco conosciuti; essa sostituiva degnamente il Trattato di Istologia del sistema nervoso di Kölliker. Quest'opera è diventata universalmente nota, soprattutto dopo la sua traduzione in francese compiuta da Azoulay e pubblicata in due volumi negli anni 1909-1911 dall'editore Maloine, con le aggiunte delle nuove ricerche nel frattempo portate a termine da Cajal.

Nel 1904 l'Accademia Imperiale delle Scienze di Berlino, su proposta di Waldeyer e di Kölliker, decise di assegnare a Cajal la Medaglia di von Helmholtz, istituita nel 1892 dal nobile prussiano, professore di fisica e di fisiologia, ricordato quale inventore dell'oftalmoscopio. La Medaglia veniva destinata ogni due anni a chi avesse compiuto le più importanti scoperte in un qualsiasi campo del sapere. Era un riconoscimento anche materialmente tangibile: 620 gr di oro, più una copia in rame. Cajal fu sempre molto fiero di questa Medaglia, da Lui ritenuta più importante del Premio Nobel. Tra gli altri, ebbero la medaglia di Helmholtz: Du Bois-Raymond, Bunsen, Lord Kelvin, Virchow, Becquerel, Fischer.

Nel 1906 Cajal ottenne il Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina, assegnato per le pregevoli ricerche sulla struttura del tessuto nervoso. Cajal fu molto sconcertato quando la notizia gli venne comunicata dal fisiologo svedese Holmgren; in un primo tempo pensò di rinunciare al Premio, ritenendo di non meritarselo e temendo addirittura che questo fatto potesse nuocere alla sua salute fisica e mentale. Alla fine si lasciò convincere, anche per non deludere l'entusiasmo che il Premio aveva suscitato nei suoi compatrioti, così bisognosi di un riconoscimento internazionale in campo scientifico per il proprio paese. È però addolorato di non poter abbracciare il suo venerabile Maestro, morto l'anno prima.

A Stoccolma, in occasione della consegna del Premio, Cajal pronunciò un discorso su « Struttura e connessioni dei neuroni », nel quale espose succintamente i fatti emersi dalle sue ricerche e fece un elogio di Golgi, spinto da un senso di giustizia e di cortesia, esprimendosi con queste parole: ... « illustre Golgi; il prestigioso Maestro italiano che, con l'invenzione di un metodo di ricerca molto importante e con uno spirito di osservazione scrupoloso ed esatto, ha più di altri contribuito alla conoscenza della fine struttura e del meccanismo funzionale dei centri nervosi ».

La polemica tra Golgi e Cajal, che ormai durava da 20 anni, avrebbe potuto placarsi in occasione della consegna del Premio; purtroppo quello fu il loro unico, ma glaciale, incontro. Golgi infatti, nel discorso di Stoccolma dal titolo: « La dottrina del neurone: teoria e fatti », — titolo nel quale oggi è possibile vedere una velata critica a Cajal —, esordì dicendo chiaramente che si era sempre dichiarato contrario alla teoria del neurone la quale... « come si afferma da più parti, già volge al tramonto ». Cajal, che era presente, fu sconvolto ed addolorato da questa affermazione. Golgi proseguì, esponendo le ormai vecchie argomentazioni reticoliste, ed insistette sul fatto che, anche con il metodo all'argento ridotto ideato da Cajal qualche anno prima, era stato possibile documentare i rapporti di continuità tra i neuroni per mezzo delle neurofibrille.

È una disputa nella quale i contendenti non esitano ad utilizzare le armi ideate dall'avversario per combatterlo: infatti, da un lato Cajal ha costruito la teoria del neurone soprattutto utilizzando un metodo di ricerca ideato da Golgi, la reazione cromo-argentina; d'altro lato Golgi lancia gli ultimi attacchi contro Cajal servendosi dei risultati ottenuti con il metodo all'argento ridotto messo a punto dallo spagnolo.

In quello stesso giorno venne assegnato il Premio Nobel per la Pace a Teodoro Roosevelt; Cajal commenta amaramente questa scelta nelle sue memorie: « Non è forse il colmo dell'ironia e del buon senso, trasformare in campione del pacifismo il temperamento più guerrafondaio ed imperialista prodotto dalla razza yanqui? ».

Neppure a Stoccolma vi fu quindi la pace, ma soltanto una malcelata tregua armata. La polemica non ebbe fine con la

scomparsa dei due grandi neurologi (Golgi nel 1926, Cajal nel 1934), ma si protrasse ancora a lungo, sostenuta dai rispettivi fedeli discepoli. In Italia la teoria neuronale venne accettata da Ernesto Lugaro, Eugenio Tanzi, Umberto Rossi, Giuseppe Levi e molti altri; fu invece avversata, oltre che da Golgi, da Romeo Fusari e da Antonio Pensa suoi allievi. Di Giuseppe Levi dirò tra poco; di Lugaro, fondatore della scuola neurologica torinese, ricordo la valutazione che diede di Cajal: « Nel campo della morfologia nervosa egli è un caso unico: ha prodotto più di tutti i neurologi del mondo messi insieme ».

Cajal, convinto come Golgi di possedere la verità, commenta la crudele ironia della sorte che ha appaiato come fratelli siamesi due avversari scientifici con caratteri così antitetici. Egli scrisse nelle sue memorie, con fermezza ma con tanta amarezza:... « a quale grado di passionalità può arrivare un grande talento, quando è dominato da pregiudizi teorici e dalla illusione della propria infallibilità ».

Negli anni 1913 - 14 pubblica due volumi sulla « Degeneracion y regeneracion del sistema nervioso » come ampliamento di una monografia pubblicata in tedesco nel 1908. È un'opera molto importante, che interessa la morfologia, la neurofisiologia e la neuropatologia, ma purtroppo poco conosciuta, benché ne esista una traduzione in inglese di R. May del 1928. Nelle sue 400 pagine e 300 figure sono contenuti in grande quantità dati morfologici e sperimentali riguardanti i processi degenerativi e rigenerativi delle fibre nervose, argomenti di grande attualità in questi ultimi anni. Tra i molti, ricorderò soltanto due fatti esposti in quest'opera:

1° - Le cellule di nevrogia che proliferano nel moncone periferico dopo taglio di un nervo non sono utilizzate per la ricostruzione del nervo, come sostenevano Büngner e Bethe; esse, mediante la secrezione di sostanze stimolanti attraggono le fibre nervose in rigenerazione, provenienti dal moncone centrale del nervo e le guidano attraverso la cicatrice formatasi, dopo il taglio, tra i due monconi.

2° - La rigenerazione delle fibre nervose nel sistema nervoso centrale non avviene perché, secondo Cajal, in questa sede non vi è produzione di sostanze neurotropiche.

Cajal, in quest'opera, propone anche il trapianto sperimentale di segmenti di nervo in sedi diverse da quelle del bersaglio: questi trapianti si comportano come sorgenti chemiotattiche artificiali, capaci di attirare le fibre nervose in via di rigenerazione, programmandone a piacere il percorso e modificando quindi lo schema del cablaggio neuronale.

Viene la tremenda guerra del '14-'18; la Spagna riesce a mantenersi neutrale e Cajal perde con essa molti amici: Krause, Waldeyer, Nissl, Ehrlich, Edinger, Duval, Déjerine, Umberto Rossi ed altri.

Cajal continua a lavorare anche quando, nel 1922, lascia l'insegnamento per limiti di età e cede la direzione dell'Istituto di Ricerche Biologiche di Madrid a Francisco Tello, che svilupperà con passione e competenza le idee del Maestro.

A 82 anni, vecchio e malato, affetto anche da arteriosclerosi i cui primi sintomi gli erano stati diagnosticati vent'anni prima dal suo allievo Achúcarro, Cajal scrive un'ultima ampia monografia dal titolo: « Les preuves objectives de l'unité anatomique des cellules nerveuses », di 137 pagine. In essa riafferma in una lucida sintesi i dati positivi della teoria del neurone e definisce la teoria della rete nervosa diffusa una « estrafalada elucubracion ».

A questo punto, mi piace ricordare un piccolo ma toccante episodio. Nel 1934 uno degli allievi più cari di Cajal, Fernando de Castro, già famoso per aver scoperto a 24 anni i chemiorecettori del glomo carotico, era temporaneamente a Torino presso il prof. Giuseppe Levi, per apprendere la tecnica della coltivazione in vitro applicata al tessuto nervoso. Egli informò prontamente Cajal che l'O.V.R.A., cioè la polizia segreta fascista, aveva fatto incarcerare per vaghi sospetti di antifascismo il prof. Levi; e ciò per il fatto che Mario, uno dei figli del Professore, era stato sorpreso con Sion Segre a Ponte Tresa, sul confine con la Svizzera, mentre tentava di introdurre in Italia degli opuscoli antifascisti. Mario riuscì a fuggire, attraversando a nuoto, vestito, il piccolo fiume Tresa che collega il Lago di Lugano al Lago Maggiore, e si mise in salvo sulla sponda svizzera.

Orbene, Cajal, ottantenne, telegrafa e scrive all'Ambasciatore di Spagna al Quirinale, chiedendogli di fare subito qualcosa per il Dr. Levi, « una delle glorie più pure della biologia europea », ingiustamente privato della libertà. Commentando con i suoi allievi il fatto, Cajal continua a ripetere con apprensione: « Ma questo duce, che cosa vuole? ». Alcune settimane dopo, Cajal riceve nel suo laboratorio, nel passeggio di Atocha, una cartolina postale nella quale il prof. Levi, con grafia tremolante, lo ringrazia per « aver ottenuto che lo lasciassero lavorare in pace ».

Dopo l'inverno del 1930, con la perdita dell'amata moglie Silveira, divenuto taciturno, trascorre molte ore in solitudine, nella cantina della sua casa, trasformata in laboratorio, oppure sale nella sua ricca biblioteca, la « farmacia spirituale », con oltre 8.000 volumi di ogni genere, tra i quali sapeva trovare quelli adatti a curare le varie malattie.

Non fu spettatore della guerra civile spagnola, essendo morto nel '34, ma dovette assistere, nel 1933, all'annientamento ed alla dispersione degli scienziati tedeschi e, già allora, si preoccupava molto perché il « furer », — così Lui lo chiamava —, era « mille volte peggio del duce ».

* * *

La figura di Cajal come uomo e come scienziato emerge chiaramente, come un preciso e nitido tutto tondo, dalla Sua autobiografia, « Recuerdos de mi vida », in due volumi. Non fu soltanto per caso che Cajal scelse questo titolo, che ripete l' « Erinnerungen aus meinem Leben », scritto dal suo Maestro Kölliker nel 1892. I Recuerdos di Cajal sono una fonte ricchissima per la conoscenza dell'uomo, ed un quadro vivace, prezioso e sincero del mondo sociale, politico ed accademico della Spagna del suo tempo. A quest'opera letteraria, tradotta in inglese nel 1967 da H. Craigie, se ne aggiungono altre, di contenuto non strettamente scientifico: « Le conversazioni del caffè », i « Racconti delle vacanze », « La fotografia dei colori », « La psicologia degli artisti », « Il mondo visto ad ottant'anni », ma soprattutto si ricorda « Regole e consigli sulla ricerca scientifica », pubblicato anche con il titolo « I tonici della volontà »: è l'ampliamento

del discorso letto da Cajal nel 1897, in occasione del suo ingresso nella « Reale Accademia delle Scienze esatte, fisiche e naturali » di Madrid. Si tratta di un'opera metodologica e pedagogica dedicata alla gioventù, nella quale è detto, con ordine e precisione, come si deve affrontare e condurre qualsiasi lavoro di ricerca scientifica: è il manuale del buon ricercatore, ancora validissimo oggi. Non intendo elencare tutte le qualità che secondo Cajal dovrebbe avere il ricercatore, per non scoraggiare i giovani, ma voglio invece incoraggiarli, citando una sua frase: « La scienza è un continuo divenire, che progredisce e cresce senza mai raggiungere la piena maturità; ma ognuno può, se lo vuole, portare un granello di sabbia al monumento del progresso ». La volontà ha sempre avuto molta importanza per Cajal, al punto da fargli dire: « Ogni uomo può essere, se se lo propone, scultore del proprio cervello ».

Cajal ha una ferma speranza ed una fede indomita nella possibilità di un perfezionamento del meccanismo cerebrale nei secoli futuri, perfezionamento che potrà consentire il ricupero del divario, già allora sentito, tra lo sviluppo cerebrale e l'espansione della cultura.

In questa opera di Cajal sono contenute alcune schiette e coraggiose considerazioni sulla figura del Maestro, che possono sembrare difficili da accettare e forse ancora più difficili da applicare: « La qualità più bella del Maestro non consiste nel formare dei discepoli che lo seguano, ma nel formare dei saggi che lo superino ». Quando pronuncia il discorso all'Accademia di Madrid, Cajal ha soltanto 45 anni, ma già pensa come affrontare il ruolo di vecchio maestro e dice: « Se il decadimento dei sensi o l'affievolirsi della volontà privano l'anziano del brio necessario per il lavoro di ricerca, egli deve abbandonare il magistero militante ». Ma il professore veterano, aggiunge, ha ancora una missione da compiere: ... « Quando le mani ormai deboli del minatore non riescono più a sostenere il piccone, egli può ancora rifinire e lucidare il minerale estratto dagli altri ». Cajal si sente anche confortato dal fatto che... « la natura, pietosa verso i vecchi, ha riservato al cervello il privilegio di resistere, più di qualsiasi altro organo, all'implacabile processo di degenerazione ».

Prima di terminare su Cajal, considerato un'autentica gloria della Spagna e di certo la sua figura scientifica più alta, ritengo sia attuale la sua raccomandazione di praticare l' « innesto culturale » per ottenere l'ascensione di un paese nei vari campi del sapere; Egli prende come esempio l'Italia, che nella metà dell' '800 fece venire presso di sé numerosi Maestri stranieri, soprattutto tedeschi, dai quali derivò una fitta schiera di allievi di valore. Cajal sostenne che « europeizzando i cattedratici si europeizzano i loro discepoli e con essi l'intero Paese ».

Ma ritorniamo per un attimo, e per terminare, alla patriarcale figura di Kölliker, che svolse un ruolo così importante sia per Golgi che per Cajal. Il sapiente e saggio anatomico di Würzburg cercò a varie riprese e con molta signorilità di convincere Golgi ad accettare i fatti e le interpretazioni di Cajal sulle cellule nervose, che egli stesso aveva da tempo condiviso e confermato; tentò anche di addolcire Golgi facendogli notare che i risultati di alcune sue ricerche, — per esempio quella sulla biforcazione e sulle collaterali delle fibre sensitive del midollo spinale descritte da Golgi nell' '81 —, non erano conosciuti da Cajal il quale, nel '90 se ne attribuì involontariamente la paternità. Il grande ricercatore pavese non si arrese mai e continuò con tenacia a difendere le proprie convinzioni fino alla fine, incurante del parere della maggioranza dei ricercatori che, a poco a poco, si erano schierati a fianco di Cajal: Waldeyer, Retzius, van Gehuchten, von Lenhossek e persino Bethe, dapprima convinto reticolista.

Ormai vecchio ed addolorato per la disputa tra i due grandi istologici, Kölliker lancia ancora un fiore a Golgi dicendogli... « I vostri meriti in questo campo sono così grandi che un po' di opposizione non può far altro che renderli ancora più grandi ». Golgi non coglie il gesto e per alcuni mesi, un po' adombrato, non scrive più a Kölliker; ma poi, interviene Giulio Bizzozero, su richiesta di Kölliker e tutto si aggiusta: il legame epistolare riprende.

* * *

Come ci appaiono oggi Golgi e Cajal, così differenti nell'interpretazione delle proprie scoperte, ma con tanti lati in comune? Una dedizione assoluta al lavoro, una non comune

abilità tecnica, una tenacia indomabile nel sostenere le proprie idee, una venerazione così bella per i Maestri, una speranza per l'avvenire.

Ormai sono figure lontane, entrate nella leggenda, il cui solo nome fa sorgere per Essi un senso di profonda ammirazione come uomini e come scienziati; figure amate, in quanto hanno aperto nuove vie al sapere in un campo della scienza per molto tempo trascurato. Di certo le loro ricerche hanno completamente trasformato e rivoluzionato, in pochi anni, le conoscenze sulla struttura ed il funzionamento del tessuto nervoso. Dopo di Loro il progredire degli studi neurologici è stato e sarà ancora possibile, soprattutto utilizzando tecnologie completamente differenti.

* * *

Per concludere, prenderò spunto da Harley Williams (1954) che definì Cajal, con romantica simpatia, il « Don Chisciotte del microscopio ». A me pare che il nobilissimo eroe di Cervantes faccia pensare piuttosto a Camillo Golgi, chiuso in una sfolgorante ed impenetrabile armatura che imprigiona un animo generoso, integerrimo, intimamente convinto di possedere una verità duramente conquistata e sempre tenacemente difesa, anche quando gli avversari si sono ormai allontanati in un'altra direzione, seguendo una via tracciata dalla Sua luce innovatrice.

