Naturalmente
anno 19• numero 3 • settembre 2006

1906-2006 Cent'anni di Neuroscienze

Marco Piccolino

E' sempre difficile fissare una data per così dire ufficiale per sancire l'inizio dello sviluppo storico di un settore della scienza, e lo è particolarmente per quel campo di studi che costituisce una delle frontiere avanzate della ricerca contemporanea, indicato con il termine di "neuroscienze", espressione la cui declinazione al plurale porta già in sé il senso della molteplicità e della ricchezza metodologica degli approcci necessari per affrontare la straordinaria e affascinante complessità dello studio del sistema nervoso, *obra maestra de la vida*, nelle parole del grande neuroanatomico spagnolo Santiago Ramón y Cajal.

Se facciamo riferimento al termine coniato per designarle, le neuroscienze costituiscono una delle branche più giovani della scienza contemporanea. Esse nascono dalla necessità avvertita più di quarant'anni fa dallo studioso americano Francis O. Schmitt, di coagulare attorno a un'espressione ricca di significato il progetto ambizioso di investigare con una pluralità di metodologie, tecniche, approcci diversi, il sistema nervoso per giungere, attraverso la conoscenza delle funzioni del cervello, a una migliore comprensione degli esseri umani e del loro comportamento. Progetto che si concretizzò nel *Neurosciences Study Program*, il programma di ricerca sulla fisiologia nervosa che, a partire dall'inizio degli anni Sessanta del Novecento, riunì insieme biologi, medici, fisici, ingegneri, psicologi, psichiatri e studiosi di campi via via più vasti.

Da altri punti di vista le neuroscienze hanno invece una storia millenaria, che si perde nella notte dei tempi. Storia che inizia con i primi sforzi dell'uomo volti a comprendere le basi psicologiche e biologiche delle sue capacità di sviluppare il ragionamento logico, di riflettere sul reale (al di fuori e dentro di sé), di analizzare la natura delle sue passioni ed emozioni. Uno sforzo che si fa particolarmente significativo in senso scientifico con la riflessione su condizioni morbose (come il "male sacro", l'epilessia) dalle quali risalta in modo particolarmente evidente la natura organica delle funzioni psichiche e motorie, e vede anche i tentativi di intervenire su patologie cerebrali, di origine traumatica o di altra natura, ampiamente documentati nell'antica medicina egiziana.

E' pur vero, d'altra parte, che, nonostante il grande interesse dell'uomo per comprendere le basi di quelle che egli ha da sempre considerato le sue funzioni più elevate, lo studio scientifico del sistema nervoso è stato per secoli in grande ritardo rispetto alle indagini su altri aspetti del reale: questo è avvenuto per complesse ragioni storiche oltre che per l'inerente complessità dell'oggetto di studio e della sua particolare relazione con il soggetto della conoscenza: nelle neuroscienze è il cervello -nella sua accezione più ampia- che indaga il cervello stesso. Se vi è un periodo storico in cui è stato particolarmente intenso l'interesse per lo studio scientifico del cervello e rapido il progresso di conoscenze e metodologie, questo è certamente l'Ottocento. Secolo in cui fioriscono studi, sia in campo anatomico che fisiologico, volti a determinare le basi strutturali dell'organizzazione del tessuto nervoso. In cui la funzione nervosa viene sottoposta anche ad indagini di tipo fisico (si pensi alla misurazione della velocità dell'impulso nervoso effettuata da Hermann von Helmholtz nel 1850 e alle ricerche di psico-fisica sensoriale e motoria di Ernst Weber e di Gustav Fechner); e, in cui si acuisce anche l'interesse di filosofi e letterati per lo studio della mente e dei suoi aspetti più elusivi ed enigmatici.

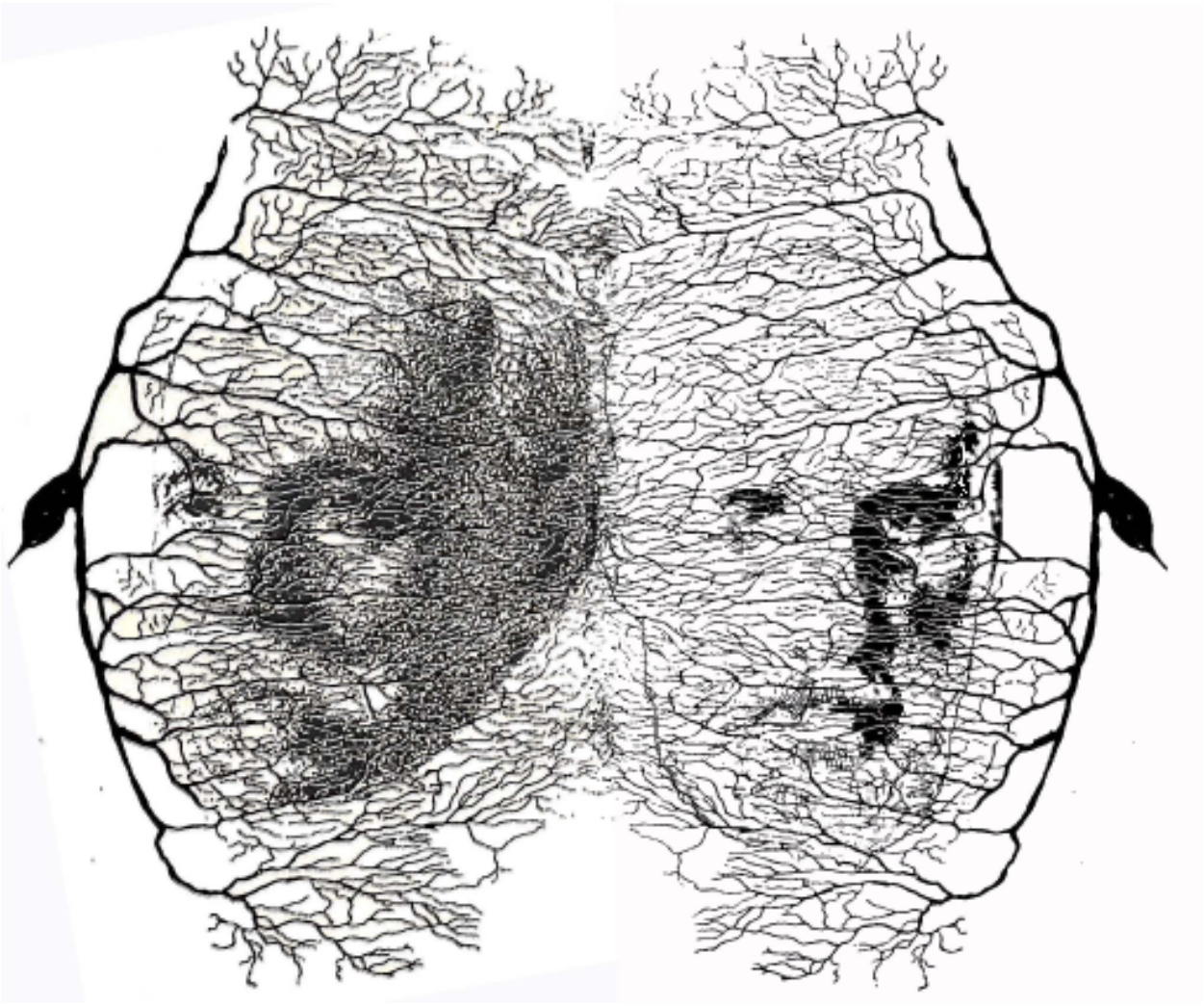
Secolo, poi, l'Ottocento, di grandi controversie nello studio delle funzioni nervose, come quella che contrappone la frenologia di Franz Gall e Johann Spurzheim, sostenitori di una esasperata localizzazione cerebrale di funzioni mentali, psichiche, morali, ai "globalisti" come Pierre Flourens che invece considerano il cervello come una massa sostanzialmente omogenea dal punto di vista fisiologico. Nel campo dello studio dell'organizzazione microscopica del tessuto nervoso si sviluppa nell'Ottocento un'aspra polemica tra sostenitori di una teoria "reticolare" o "sinciziale", che considera gli elementi nervosi come uniti l'uno all'altro in una rete funzionale in grado di assicurare il flusso bidirezionale di messaggi elettrici, e di chi invece ritiene le cellule nervose come unità autonome, connesse in modo specifico attraverso contatti specializzati in grado di convogliare il segnale nervoso unidirezionalmente, lungo vie predeterminate e ben circoscritte. Tra coloro che furono più impegnati nelle polemiche sull'assetto di base del tessuto nervoso vi furono due grandi studiosi, l'italiano Camillo Golgi e lo spagnolo Santiago Ramón y Cajal, la cui opera fondamentale nel porre le basi della moderno studio della funzione cerebrale fu riconosciuta dall'attribuzione ad entrambi del premio Nobel per la Fisiologia e Medicina nel 1906. Golgi sostenne una sua personale visione "reticolare" del sistema nervoso, con la sua ipotesi della "rete nervosa diffusa", mentre Cajal propugnò

un'ipotesi cellulare che portò all'elaborazione della "dottrina del neurone", la concezione fondante della moderna scienza del sistema nervoso.

Nonostante le loro differenze scientifiche e personali (molte e molto rilevanti), Golgi e Cajal furono accomunati dall'idea forte che una comprensione delle funzioni nervose e psichiche non poteva prescindere da uno studio accurato della struttura di base del sistema nervoso. Riflettendo sull'importanza dell'opera di questi studiosi e sul progresso enorme che vi è stato negli ultimi cent'anni nello studio del cervello, non sarebbe forse del tutto ingiustificato porre come data di nascita delle moderne neuroscienze proprio il 1906, l'anno del premio Nobel a Golgi e a Cajal. Per celebrare l'evento, *Naturalmente* propone ora la riedizione di un articolo che fu pubblicato circa trent'anni fa in occasione di un altro centenario, quello dei primi studi di Cajal sulla struttura del sistema nervoso. In uno dei prossimi numeri della rivista sarà pubblicato un articolo centrato sull'opera Camillo Golgi, la cui figura è celebrata ora, soprattutto a Pavia, da una serie di manifestazioni che avranno il loro momento culminante nell'autunno di quest'anno.

Commentando il singolare evento per cui Golgi rivolse aspri attacchi alle teorie di Cajal anche in occasione della conferenza Nobel del Novembre 1906, lo studioso spagnolo sottolineava la singolarità per cui il prestigioso premio aveva legato per sempre insieme «come gemelli siamesi uniti per la spalla, avversari scientifici di carattere così antitetico». Noi vi proponiamo qui una versione iconografica del legame tra i due studiosi, stabilita attraverso le cellule di Purkinje del cervelletto, colorate da Golgi con lo straordinario metodo di impregnazione da lui inventato nel 1873, la "reazione nera" o "metodo di Golgi".

Marco Piccolino



Golgi e Cajal: "due gemelli" uniti dal loro studio del sistema nervoso con il metodo della "reazione nera" (immagine realizzata da Nicholas Wade).

Naturalmente
anno 19• numero 3 • settembre 2006

Teoria del neurone, reti nervose e retina nell'opera di Santiago Ramòn y Cajal

Marco Piccolino, Elena Laurenzi, Enrica Strettoi

...nel fluire del tempo la mia insignificante personalità sarà dimenticata; e con essa naufragheranno senza dubbio, molte delle mie idee. Nulla può sottrarsi a questa inesorabile legge della vita. Contro tutte le allegazioni dell'amor proprio, i fatti inizialmente associati al nome di un uomo finiranno poi per divenire anonimi, perdendosi per sempre nell'oceano della Scienza Universale. Come conseguenza, la monografia, ancora impregnata di umano aroma, si incorporerà, depurata dai sentimentalismi, nella dottrina astratta del libro d'insieme. Al sole caldo dell'attualità farà seguito -se questo pur avverrà- il freddo chiarore della storia erudita.

Santiago Ramón y Cajal

Un pezzo di tessuto nervoso stava da qualche giorno ad indurire nel liquido di Müller puro o mescolato ad acido osmico. Distrazione di istologo o curiosità di scienziato, lo si immerge in un bagno di nitrato d'argento. Fini strie rutilanti, dai riverberi dorati, attirano immediatamente l'attenzione. Il tessuto viene sezionato, disidratato e chiarificato, osservato al microscopio. Spettacolo inatteso! Su un fondo giallo d'una trasparenza perfetta, appaiono, sparsi qua e là, filamenti neri, lisci e sottili, oppure spinosi e spessi, corpi neri, triangolari, stellati, fusiformi! Si direbbero disegni all'inchiostro di china su carta trasparente del Giappone. L'occhio, abituato agli inestricabili grovigli dei preparati al carminio o all'ematossilina che costringono l'intelligenza a virtuosismi critici e interpretativi sempre incerti, è sconcertato. Qui tutto è semplice, chiaro, senza confusioni. Non è più necessario ricorrere all'interpretazione, c'è solo da vedere e constatare: questa cellula dalle arborizzazioni multiple, ramificate, ricoperte di brina, che abbracciano nelle loro ondulazioni uno spazio sorprendentemente grande; questa fibra liscia ed uniforme, che nata dalla cellula, se ne allontana per distanze enormi, e poi d'improvviso, si espande in un fascio di innumerevoli fibre germoglianti; questo corpuscolo confinato sulla faccia interna di un ventricolo da cui invia uno stelo a ramificarsi fino alla superficie dell'organo; altre cellule stellate, come delle comatule o delle falangidi. Pieno di meraviglia, l'occhio non arriva a staccarsi da questa contemplazione. Il sogno tecnico è realtà! L'impregnazione metallica ha realizzato, al di là d'ogni speranza, la dissezione fine. E' il metodo di Golgi.

Con queste parole Santiago Ramón y Cajal descrive nel 1909 (Cajal 1909-1911), con senso drammatico e passionale, l'incanto suscitato dalle preparazioni di tessuto nervoso ottenute con il metodo cromoargentico, la celebre "reazione nera", che Camillo Golgi aveva messo a punto nel 1873 (Golgi 1873). Nelle sue memorie Cajal riporta persino l'indirizzo del laboratorio di Madrid in cui per la prima volta, nel 1887, aveva osservato sezioni istologiche impregnate secondo la metodica del grande studioso di Pavia (Cajal 1923 a). Cajal era allora un giovane professore di anatomia all'Università di Valencia (era nato nel 1852). Egli avrebbe potuto trascorrere la sua vita *vegetando tristemente in una Università di provincia, senza oltrepassare, nel campo scientifico il livello del modesto lavoratore dei dettagli, più o meno degno di stima*. Invece, come d'improvviso, arrivò il 1888, *l'anno culmine, l'anno della fortuna*, che segnò l'inizio di una straordinaria avventura scientifica i cui frutti gettarono salde fondamenta per lo sviluppo futuro della neuroanatomia e più in generale di tutta la scienza del sistema nervoso. Si realizzò così, oltre ogni aspettativa, un sogno a lungo accarezzato, *l'idea un po' chimerica, di creare una istologia spagnola, a dispetto dell'indifferenza, e anche dell'ostilità dell'ambiente intellettuale* (Cajal 1923).

Fig. 1 Santiago Ramón y Cajal all'inizio della sua carriera accademica.

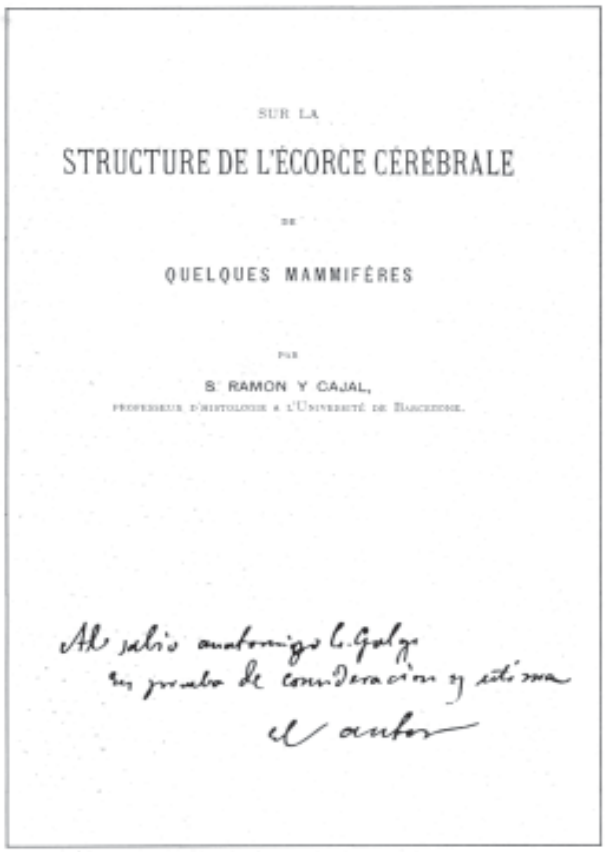
Dal 1884, l'anno della sua presa di servizio all'Università di Valencia (Fig. 1), Cajal aveva intrapreso presso l'editore Aguilar, la pubblicazione, a fascicoli, di un trattato di istologia e tecnica microscopica, che si proponeva di illustrare con figure istologiche tratte dal suo lavoro personale. Nell'intenzione dell'autore, questo trattato (che sarà pubblicato in volume nel 1889, Fig. 2), doveva essere un'opera originale e non la traduzione o il rifacimento di trattati francesi o tedeschi, come accadeva per altre opere scientifiche spagnole basate largamente su *descrizioni copiate servilmente da opere straniere*. Con il suo libro Cajal voleva iniziare per la Spagna una *emancipazione scientifica seguendo i sentieri attraverso i quali la giovane Italia era riuscita a scuotersi dalla tutela della scienza tedesca e francese*, e voleva così dimostra-

MANUAL
DE
HISTOLOGÍA NORMAL
Y
TÉCNICA MICROGRÁFICA
POR EL
Dr. D. Santiago Ramón y Cajal

BIBLIOTECA
ISTITUTO ANATOMICO

Obra ilustrada con 200 grabados
COPIA DE LAS PREPARACIONES ORIGINALES DEL AUTOR

VALENCIA
Librería de Pascual Aguilar, editor
CALLE DE CABALLEROS, 1
1889
Derechos reservados.


SUR LA
STRUCTURE DE L'ÉCORCE CÉRÉBRALE
DE
QUELQUES MAMMIFÈRES
PAR
S. RAMON Y CAJAL,
PROFESSEUR D'HISTOLOGIE A L'UNIVERSITÉ DE BARCELONE.

Al sabio anatomigo C. Golgi
en prueba de consideracion y estima
el autor

Fig. 2 A) Frontespizio del primo trattato di istologia scritto da Cajal (dalla Biblioteca dell'Istituto di Anatomia Umana dell'Università di Pisa). B) Dedica autografa di Cajal sull'estratto di un suo articolo inviato a Camillo Golgi: *Al sabio anatomigo* (sic) *C. Golgi en prueba de consideracion y estima, el autor* (Dall'Istituto di Patologia Generale "C. Golgi" dell'Università di Pavia).

re l'infondatezza dei pregiudizi per cui gli spagnoli sarebbero inadatti alla ricerca scientifica: *Si ammetteva-* egli dice- *che la Spagna avrebbe potuto produrre qualche artista di genio, qualche poeta dalla lunga chioma, o ballerini gesticolanti di ambo i sessi; si riteneva però assurdo che in essa sarebbe potuto sorgere un vero uomo di scienza.* Per procurarsi materiale iconografico adatto all'illustrazione del suo libro Cajal si dedicò dunque, tra il 1884 e il 1887, a un'esplorazione sistematica attraverso i reami dell'anatomia microscopica, ed arrivò infine al sistema nervoso, *obra maestra de la vida.* Applicò allo studio di preparati nervosi di animali diversi le tecniche istologiche in voga, e subito si rese conto della completa inadeguatezza di queste tecniche che permettevano una visualizzazione solo parziale ed incerta degli elementi nervosi.

Eppure, a dispetto dell'impotenza dei metodi di analisi, il problema ci attraeva irresistibilmente. Intravedevamo il sommo interesse che la conoscenza esatta del cervello offre per la costruzione di una psicologia razionale. Conoscere il cervello - noi dicevamo - equivale a determinare il canale materiale del pensiero e della volontà, e sorprendere la storia intima della vita nel suo perpetuo duello con le energie esterne; storia riassunta, e in un certo modo scolpita, in queste coordinazioni neuronali difensive che sono il riflesso, l'istinto e l'associazione delle idee. Nel 1887, Cajal si recò a Madrid per partecipare ai lavori di una commissione universitaria. Desideroso di approfittare del suo soggiorno nella capitale per aggiornarsi sulle novità scientifiche e sulle tecniche istologiche, il giovane professore di anatomia entrò in contatto con Luis Simarro, un brillante neuropsichiatra che coltivava la passione per gli studi istologici. Simarro, da poco rientrato da Parigi, invitò Cajal nella sua casa, al numero 41 della *Calle del Arco de Santa Maria*, dove aveva allestito un laboratorio di microscopia, e là mostrò al collega diverse preparazioni istologiche di tessuto nervoso tra cui alcune sezioni del cervello impregnate secondo la metodica cromo-argentica di Camillo Golgi. E fu questa per Cajal una visione inattesa e affascinante: *Con insuperabile chiarezza, su un fondo giallo trasparente* si mostrarono per la prima volta ai suoi occhi *i corpuscoli nervosi della sostanza grigia ... colorati in marrone scuro fino alle loro più delicate ramificazioni.* Cajal non riusciva ad allontanare i suoi occhi dal microscopio. Quella notte non poté dormire. Ritornò da Simarro per rivedere ancora quelle immagini straordinarie. E il collega gli diede in prestito la monografia in cui Golgi aveva in quegli anni raccolto le sue osservazioni fondamentali sulla struttura dei centri nervosi (Golgi 1886, vedi Fig. 3).

Rientrato a Valencia Cajal applica il metodo dello studioso di Pavia all'impregnazione di numerose strutture nervose di animali diversi. Rendendosi conto del carattere capriccioso della tecnica apporta alcune modifiche al procedimento di impregnazione, e si dedica quindi allo studio sistematico dei centri nervosi, *con*

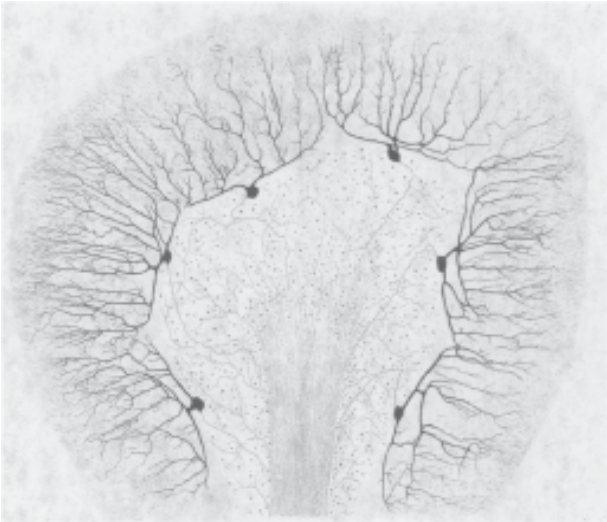


Fig. 3 Immagine della corteccia del cervelletto che evidenzia le cellule di Purkinjie colorate con la "reazione nera" tratta dall'opera di Golgi *Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso* nella quale lo studioso italiano aveva raccolto gli studi sul sistema nervoso da lui condotti con il suo rivoluzionario metodo.

vigore o piuttosto con furia, convinto di essersi incamminato in una direzione straordinariamente feconda.

E il primo di maggio 1888, nel giorno del suo trentaseiesimo compleanno, Cajal pubblicò nel primo numero di una rivista da lui fondata (la *Revista trimestral de Histología normal y patológica*) i risultati di questi studi. Nel primo articolo di questa rivista egli inizia la pubblicazione delle sue osservazioni sulla istologia del cervelletto, un centro nervoso di cui egli aveva intrapreso lo studio già prima di conoscere il metodo di Golgi, ma che solo con l'applicazione della nuova tecnica comincia a rivelare il suo disegno strutturale (Cajal 1888 a). Nell'interpretare i suoi risultati Cajal assumerà, con una intuizione divinatoria, che le eleganti strutture che si disegnavano in modo nitido nei preparati ottenuti con il metodo di Golgi altro non erano se non le cellule nervose colorate nella loro interezza. Su questa base egli si rende conto immediatamente che quei risultati contraddicono in alcuni punti fondamentali le teorie prevalenti sull'organizzazione strutturale del tessuto nervoso. Nel cervelletto, infatti, Cajal vede i cilindrassi di cellule nervose terminare con estremità libere in rapporto di contatto, ma non di continuità, con i dendriti o i corpi cellulari di altre cellule nervose (Cajal 1888 a e c): arborizzazioni assoniche di cellule dello strato molecolare *si risolvono in frange o fiocchi terminali intimamente applicati al corpo delle cellule di Purkinje, attorno alle quali generano strutture complesse a nido o a canestro* (Fig. 4 A); fibre afferenti si risolvono in ramificazioni che si arrampicano lungo il corpo e i dendriti delle cellule di Purkinje *al cui contorno si applicano come l'edera o le liane al tronco degli alberi* (Cajal 1923; Fig. 4 B).

Per apprezzare il significato rivoluzionario di queste osservazioni, e per avvicinarsi al clima scientifico e

A

B

Fig. 4 Cellula dei canestri (A) e fibra rampicante (B), impregnate con il metodo di Golgi, con sullo sfondo cellule di Purkinie (da Cajal, 1909-1911).

culturale nel quale Cajal si mosse, è forse opportuno considerare brevemente alcune delle concezioni generali sulla organizzazione e sulla funzione nervosa che dominarono la seconda metà del diciannovesimo secolo. L'interpretazione della struttura del sistema nervoso si fondava allora principalmente sulla teoria "reticolare" che sosteneva l'esistenza di una vera continuità tra gli elementi nervosi. Numerose e complesse ragioni spiegano storicamente l'affermarsi, nella ricerca neurologica, di questa teoria, e il suo prevalere rispetto alla teoria "cellulare" di Schleiden, Schwann e Virchow, che pure già da tempo era stata applicata con successo a numerosi tessuti e organi. In parte si trattava di ragioni tecniche. Come abbiamo già detto, i metodi istologici utilizzati prima dell'introduzione della "reazione nera" non permettevano una adeguata visualizzazione dei processi delle cellule nervose. Nelle preparazioni al carminio o all'ematossilina si delineavano chiaramente solo i pericari e l'inizio dei processi più grandi e si intravedevano all'intorno *grovigli inestricabili* di natura indefinita. Restava da chiarire come i processi irradiati dagli elementi nervosi si organizzassero e si articolassero rendendo possibile le funzioni neurali. Ci si avventurava allora in ipotesi ardite, *in virtuosismi critici e interpretativi* alla base dei quali erano in gran parte considerazioni teoriche ed elementi non obiettivi.

Grazie agli studi dei fisiologi, nella prima metà dell'Ottocento si era andata via via affermando la nozione che il messaggio nervoso avesse natura elettrica. Ritenendo

che il flusso di correnti elettriche implicasse una relazione intima tra gli elementi conduttivi, molti neuroanatomici avevano presupposto l'esistenza di un rapporto di continuità tra gli elementi costitutivi del sistema nervoso centrale. Joseph Gerlach, che per primo aveva formulato in modo organico la teoria "reticolare", nel 1871, riteneva che i dendriti e le ramificazioni assoniche delle cellule nervose formassero strutture sinciziali diffuse che permeavano l'intero sistema nervoso centrale, rendendo possibile in tal modo il propagarsi dell'attività elettrica.

Che l'affermazione della teoria reticolare non fosse dovuta peraltro esclusivamente alla inadeguatezza dei metodi istologici è evidente qualora si consideri che grande sostenitore di questa concezione fu lo stesso Camillo Golgi. Lo studioso di Pavia ritenne infatti di aver trovato nelle sue preparazioni elementi obiettivi a sostegno dell'esistenza di una "rete nervosa diffusa" (Golgi 1886; si veda Fig. 5).

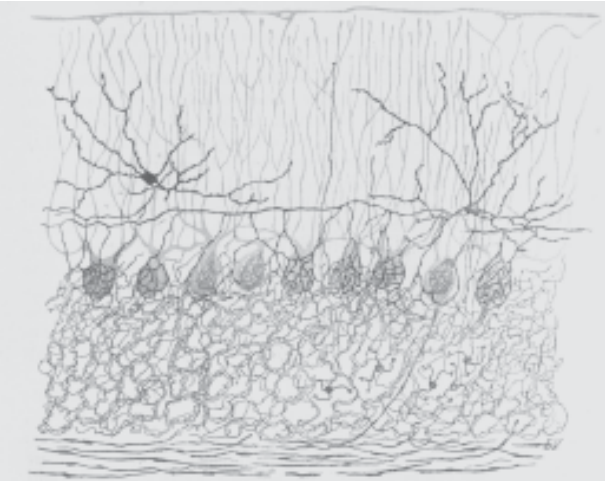


Fig. 5 Corteccia cerebellare che mostra i rapporti tra cellule dei canestri e corpi delle cellule di Purkinie, e illustra la costituzione della "rete nervosa diffusa". Metodo di Golgi. (Da Golgi, riportata nel Luciani, 1905; questa figura fu presentata da Golgi anche nella sua conferenza Nobel del 1906: l'originale è a colori).

A differenza di Gerlach, Golgi riteneva però che nella costituzione di questa rete non intervenissero le arborizzazioni dendritiche. Egli aveva infatti dimostrato che i dendriti terminavano nella sostanza grigia con formazione libere, e pensava che dendriti e corpi cellulari non partecipassero alla conduzione nervosa ma avessero una pura funzione trofica.

Le ragioni dell'adesione di Golgi, e di altri studiosi, alla teoria reticolare vanno in parte ricercate nel grande influsso che ebbero nell'Ottocento le concezioni "globaliste" della funzione cerebrale sostenute dagli studi e dall'autorità del fisiologo e filosofo francese Pierre Flourens. Contro le ipotesi della "frenologia" di Franz Gall e Johann Spurzheim, che propugnavano una suddivisione estrema delle aree cerebrali, Flourens sostenne l'unità fondamentale della funzione cerebrale.

Si può estirpare - egli scrisse - *sia dal davanti, sia dall'indietro, sia dall'alto, sia da un lato, una porzione assai estesa dei lobi cerebrali, senza che le loro funzioni siano perdute. Basta una porzione assai ristretta di questi lobi all'esercizio delle loro funzioni* […]

A misura che si producono queste sottrazioni, tutte le funzioni si indeboliscono gradualmente, e passati certi limiti, si estinguono del tutto. Dunque i lobi cerebrali concorrono con tutto il loro complesso all'esercizio pieno e intero delle loro funzioni.

Quando una percezione è perduta, anche le altre lo sono; quando una facoltà é scomparsa, tutte le altre scompaiono. Dunque non vi è una sede distinta per le diverse percezioni. La facoltà di percepire, di giudicare, di volere una cosa, risiede nello stesso luogo di quella di percepire, di giudicare, di volere una cosa diversa, di guisa che questa facoltà, essenzialmente una, ha essenzialmente la sua sede in un solo organo (Flourens, 1828/1842).

E ancora: *il cervello é fisiologicamente unico e destinato a compiere le stesse funzioni tanto nella sua integrità, che in ciascuna delle sue parti.* Non a caso Golgi cita quest'ultima frase in un articolo pubblicato nel 1891 nel quale difende la sua teoria della "rete nervosa diffusa". Nello stesso articolo, egli fa riferimento alle celebri ricerche di Fiedrich Goltz, il fisiologo di Strasburgo che proprio in quegli anni aveva dimostrato come importanti funzioni motorie e sensitive persistessero in cani sottoposti ad estese ablazioni cerebrali (Golgi, 1891).

Per Golgi l'attività cerebrale presupponeva l'esistenza *di un rapporto intimo tra le funzioni delle diverse parti del sistema nervoso*; *rapporto intimo avente carattere di reciprocità.* E la sua "rete nervosa diffusa" *che invade tutti gli strati di sostanza grigia (midollo spinale, midollo allungato, così detti nuclei grigi cerebrali, corteccia del cervello e del cervelletto, ecc.),* sembra in grado di *collegare funzionalmente le diverse parti*, e nello stesso tempo *si presenta tanto in opposizione col concetto delle precise localizzazionioni cerebrali, che saremmo indotti ad escludere affatto la dottrina delle localizzazioni.*

Mi sembra si possa sostenere - egli scrive nel 1886- *che troppo arbitrariamente si continua a parlare di isolata trasmissione tra punti periferici e le supposte corrispondenti individualità di cellule gangliari* [cellule nervose]. *Anzi io mi credo autorizzato a dichiarare, che alla così detta legge della isolata trasmissione, in quanto si vuole applicarla al modo di funzionare delle cellule gangliari e fibre nervose degli organi centrali, ora è tolta ogni base anatomica.*

A differenza di Golgi, Cajal ritenne fin dai suoi primi studi, che la teoria reticolare non fornisse una soluzione adeguata alla comprensione della organizzazione funzionale del sistema nervoso. Con gli anni, anzi, la teoria reticolare apparirà allo studioso spagnolo come un *formidabile nemico*, un ostacolo alla ricerca, perché implicando l'indeterminatezza delle vie anatomiche, *dispensa da ogni sforzo analitico volto a determinare l'itinerario seguito nella sostanza grigia dall'impulso nervoso. Ammesso il presupposto della rete, niente di più facile dello studio di un gruppo di neuroni o del comportamento delle terminazioni di un*

fascio di conduttori; tutto si riduce a dar per scontato che le ultime diramazioni nervose, attraverso alcune dicotomie, si perdono e svaniscono nella nota rete interstiziale, in questa specie di pelago fisiologico insondabile (Cajal 1923 a).

Cajal riteneva infatti che la possibilità di fornire una spiegazione della funzione nervosa fosse condizionata dalla individuazione nella sostanza grigia di un piano strutturale preciso e definito, che esigeva *imperiosamente l'individuazione di vie o canali di conduzione perfettamente circoscritti.* L'intima convinzione che *la natura procede seguendo un piano d'ordine, nel rispetto dell'economia più stretta e della logica più severa* costituisce la "lente ideale" attraverso cui Cajal intraprende la sua osservazione del sistema nervoso. La *selva impenetrabile* della sostanza grigia doveva nascondere sotto il suo apparente disordine *un ordine profondo, sottilissimo, ancora inaccessibile*.

Alla ricerca di quest'ordine Cajal si dedica con ostinazione, nella convinzione che *le idee non si mostrano feconde a chi le suggerisce o le applica per la prima volta, ma solo a quei tenaci che le sentono con veemenza e che nel loro valore ripongono tutta la loro fede e il loro amore* (Cajal, 1923 a).

E la nuova verità, laboriosamente cercata e tanto schiva durante due anni di vani tentativi emergerà poi improvvisamente a livello intuitivo *come una rivelazione*. A seguito di questa "rivelazione" quella stessa sostanza grigia che prima appariva come *un mare magnum di fibre e di cellule* mostrerà *con ammirabile chiarezza e precisione* il suo piano strutturale. Si delineeranno così nella mente di Cajal i principi interpretativi fondamentali dell'organizzazione nervosa: la "dottrina del neurone" e il "principio della polarizzazione dinamica".

Come abbiamo riferito sopra, già i primi studi sull'istologia del cervelletto, pubblicati nel 1888, avevano portato Cajal a ritenere che gli elementi nervosi non formassero "reticoli" o "reti diffuse", ma fossero indipendenti, stabilendo esclusivamente relazioni di contiguità. Inoltre l'esistenza di contatti tra terminazioni assoniche da una parte, e corpi cellulari e dendriti dall'altra implicava una funzione conduttiva di questi ultimi, contraddicendo all'ipotesi di Golgi della loro esclusiva funzione trofica. L'assenza di rapporti di continuità tra gli elementi nervosi del cervelletto forniva una prova a favore della concezione "cellulare" del tessuto nervoso avanzata proprio in quegli anni da Wilhelm His e Auguste Forel. Questi studiosi avevano suggerito che, in mancanza di anastomosi, la trasmissione tra le cellule nervose potesse verificarsi per contatto. Cajal, alla ricerca di un piano d'ordine preciso nella struttura nervosa, si rendeva conto, però, che affermare la comunicazione per contatto piuttosto che per continuità non portava di per sé ad individuare le vie del segnale elettrico lungo i circuiti nervosi centrali. Una ipotesi basata sull'idea di una trasmissione per contatto, con carattere diffuso, gli appariva infatti come *una riedizione, sotto diversa forma, della teoria della rete. Perché ammettere vagamente il fatto della trasmissione mediata o articolazione interneuronale, senza segnalare con precisione tra quali appendici cellulari si produce, risulta quasi altrettanto comodamente pericoloso come ammettere la teoria reticolare.*

La conseguenza fatale di ogni teoria che affermi una comunicazione diffusa, bidirezionale, tra gli elementi nervosi, avvenga essa per continuità o per contatto, è per Cajal l'ammissione della *indeterminatezza dei canali della vibrazione nervosa*, la dichiarazione della *assoluta inconoscibilità dell'organo dell'anima*, il cervello. Cajal aborriva l'idea secondo la quale *tutto comunica con tutto* in una sorta di *panteismo protoplasmico.*

Nel cervelletto, oltre a notare il carattere discreto degli elementi nervosi, Cajal aveva intravisto un piano di connettività ordinata, rilevando l'assenza di alcuni tipi di contatti (contatti reciproci tra dendriti o contatti tra assoni), e mettendo in evidenza esclusivamente contatti di tipo asso-somatico e asso-dendritico (*il fortunato incontro con i canestri terminali e le fibre rampicanti*, si veda Fig. 4).

In lui comincia a farsi luce l'idea che la corretta interpretazione funzionale di questi schemi di connessione anatomica possa essere di importanza decisiva.

Ma il cervelletto è una struttura troppo complessa e manca completamente qualsiasi dato fisiologico sulla circolazione del segnale nervoso nei suoi circuiti.

Cajal studia allora la retina, la membrana visiva, che egli considera come *un vero centro nervoso, come un segmento cerebrale periferico ... particolarmente adatto all'analisi istologica.*

Nella sua opinione *lo studio della retina può gettare una viva luce sul problema generale delle connessioni e del meccanismo d'azione delle cellule nervose* (Cajal 1893).

Se c'è un organo nervoso nel quale si conosca in maniera soddisfacente il cammino degli impulsi nervosi, questo é la membrana visiva. La più semplice analisi della disposizione delle articolazioni retiniche ci rivela che l'onda nervosa si propaga nella retina dal dietro in avanti, perpendicolarmente ai suoi strati, iniziando l'impulso nei coni e nei bastoncelli e passando poi agli elementi bipolari e ganglionari (Cajal 1891).

Negli studi sulla retina degli uccelli pubblicati nel 1888 Cajal dimostra che anche in questa struttura le connessioni tra cellule nervose si fanno per contatto, senza anastomosi protoplasmatiche (Cajal, 1888 b e d; Fig. 6). Inoltre, come nel cervelletto, si osservano nella retina contatti tra terminazioni assoniche da una parte e arborizzazioni dendritiche o corpi cellulari dall'altra. Gli studi sulla retina continueranno negli anni seguenti e forniranno a Cajal risultati decisivi per formulare i suoi principi sull'organizzazione generale delle connessioni nervose (Fig. 7). Oltre ad affermare che il tessuto nervoso è costituito da elementi cellulari indipendenti, i neuroni (come furono indicati da Wilhelm Waldeyer nel 1891), Cajal formulò il principio della polarizzazione dinamica:

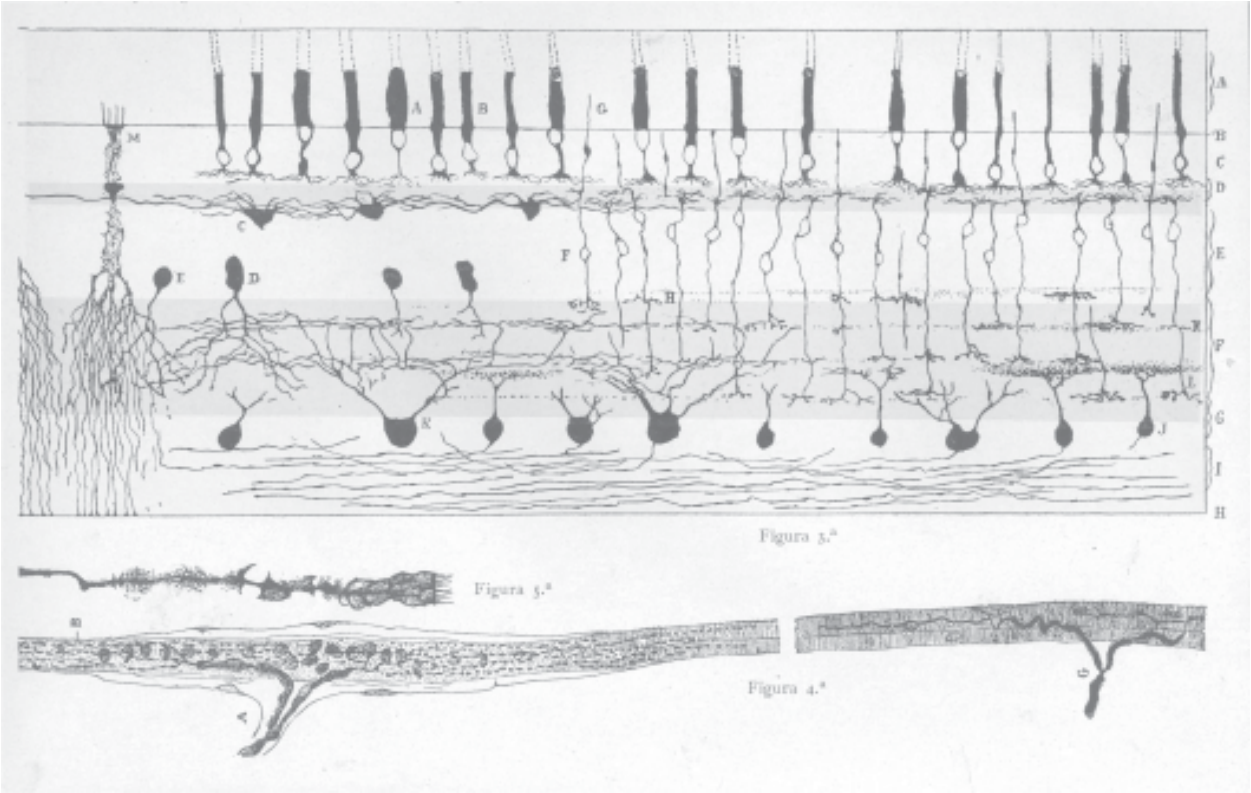


Fig. 6 Tavola con le immagini delle cellule della retina colorate con il metodo di Golgi e pubblicate da Cajal nel 1888 nel primo numero della *Revista Trimestral de Histología Normal e Patológica*.

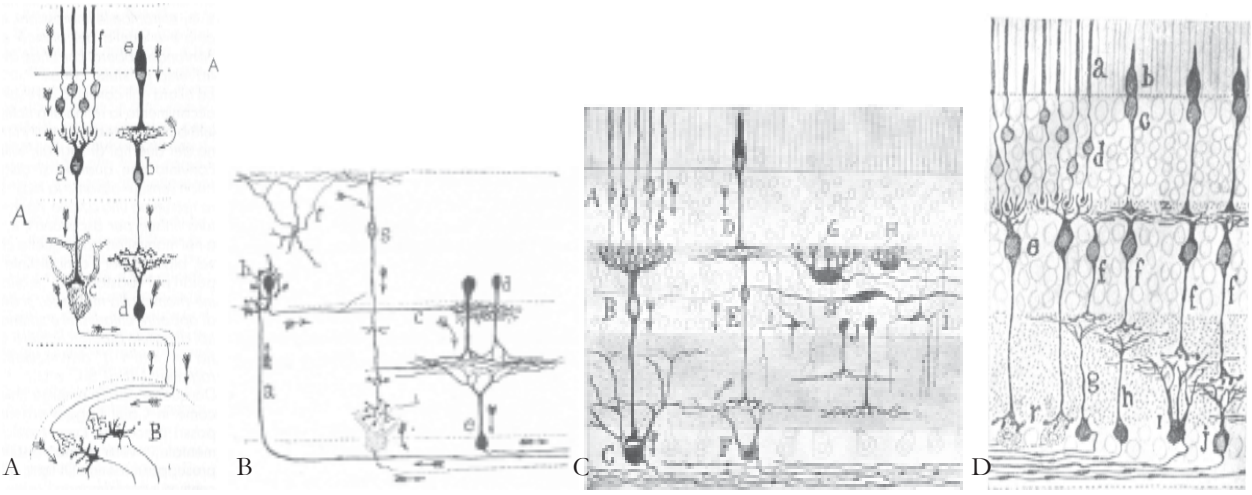


Fig. 7 Schemi della retina in Cajal. A: cammino dell'impulso nervoso nella retina dei vertebrati fino al corpo genicolato. B: circuiti efferenti nella retina degli uccelli (a, fibra efferente del nervo ottico; b e c, amacrina d'associazione col suo assone; d, amacrina ordinaria; e, ganglionare; f, piccola cellula stellata ("interplessiforme" della terminologia moderna); g, bipolare. C: retina dei pesci: A, bastoncelli; B e C bipolari e ganglionari per i bastoncelli; D, cono; E e F, bipolari e ganglionari per i coni; G, H, cellule orizzontali; I, cellule stellate, indicate ora come cellule interplessiformi; J, amacrine; a, terminale assonico delle cellule orizzontali che Cajal riterrà essere un sottotipo di cellula orizzontale. D: canali di trasmissione del segnale dei bastoncelli (a) e dei coni (b) nella retina dei mammiferi (da Cajal, 1923 a).

La trasmissione del movimento nervoso ha luogo dalle ramificazioni protoplasmatiche (i dendriti) *e dal corpo cellulare verso l'espansione nervosa* (l'assone). *Sotto questo aspetto, ogni cellula nervosa possiede un apparato di ricezione (il corpo e le espansioni protoplasmatiche) un apparato di conduzione (il cilindrasse) e un apparato di emissione (l'arborizzazione varicosa terminale del cilindrasse)* (Cajal, 1891 b).

Per comprendere il valore interpretativo di questo principio bisogna tener conto che all'epoca di Cajal scarse erano le indicazioni elettrofisiologiche sul percorso seguito dal segnale nervoso nei circuiti cerebrali. Con Cajal sarà possibile tracciare il cammino dei segnali in un circuito nervoso semplicemente identificando anatomicamente la regione somato-dendritica e l'assone dei neuroni che lo compongono, e lo schema delle connessione che si stabiliscono.

L'interesse per la retina accompagnerà Cajal per tutta la vita, come egli stesso riconoscerà nelle sue memorie:

...la retina si è sempre mostrata generosa con me [...] *la retina, il più antico e tenace dei miei amori di laboratorio* (Cajal 1923 a).
Lo schema dell'organizzazione generale della retina delineato da Cajal è ancora valido nelle sue linee fondamentali, e per molti versi gli studi di Cajal rappresentano, come è stato scritto, *a tutt'oggi la descrizione più autorevole ed esauriente della struttura retinica* (Thorpe e Glickstein, 1972). La retina, da membrana inestricabile di strati reticolari e granulari di incerto significato, si trasforma in vera struttura nervosa nella quale classi specifiche di neuroni si mettono in contatto con altri neuroni per convogliare il messaggio visivo verso i centri encefalici lungo vie definite (Fig. 8).
Numerosi sono i contributi specifici di Cajal allo studio della retina. Ricordiamo, tra gli altri, la descrizione dei vari tipi morfologici di cellule bipolari, amacrine e ganglionari, la dimostrazione della presenza di sublamine nello strato plessiforme interno, la scoperta delle fibre centrifughe, delle cellule interplessiformi (le piccole cellule stellate della retina dei teleostei) e l'individuazione di circuiti di controllo efferente nella retina, oltre alla descrizione dettagliata delle cellule di Müller; fondamentali sono poi i contributi forniti da Cajal all'istogenesi della retina.
Se lo studio della retina fu così fecondo e importante nella storia scientifica di Cajal, non bisogna credere, d'altra parte, che esso si sia sviluppato lungo un percorso privo di ostacoli. In realtà molte furono le difficoltà e molte furono le polemiche che Cajal si trovò ad affrontare, e non sempre le sue osservazioni e le sue conclusioni sembrano fondarsi su dati sperimentali indubitabili.

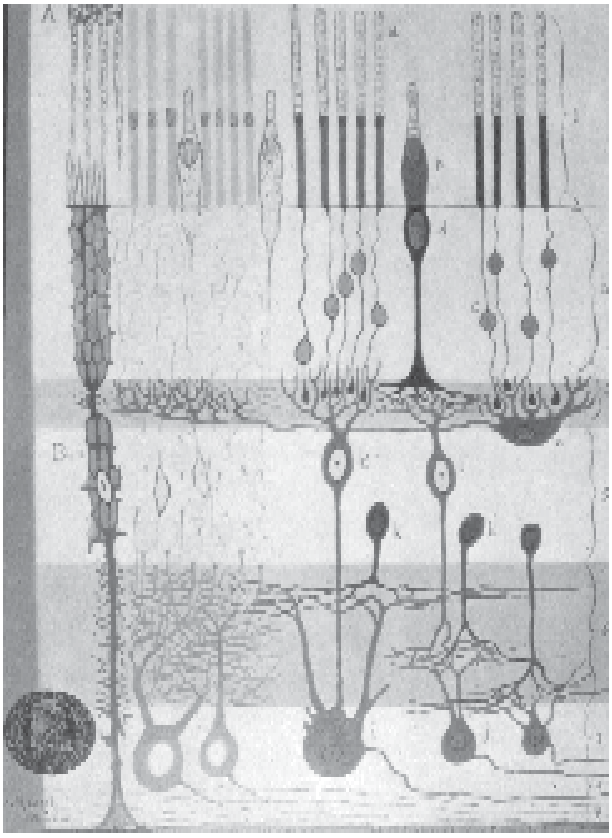


Fig. 8 Immagine della retina con lo schema della via dei coni e dei bastoncelli utilizzata da Cajal per le sue lezioni all'Università di Madrid (l'originale è a colori).

Le difficoltà e le incertezze di Cajal, lungi dal costituire zone d'ombra nell'opera del grande scienziato spagnolo, presentano a nostro avviso elementi di notevole interesse. L'analisi di queste incertezze, oltre a rivelare aspetti importanti della sua personalità, può mettere in luce alcuni meccanismi della "psicologia" e della logica della ricerca scientifica.
Evidenti difficoltà nel lavoro di Cajal sulla retina riguardano il piano generale delle connessioni tra cellule nervose. Per Cajal la retina è organizzata secondo uno schema di trasmissione punto a punto del segnale visivo generato nei fotorecettori, tale da permettere che una copia neurale, il più possibile fedele, dell'immagine ottica giunga fino ai centri cerebrali lungo la via anatomica più breve. Ogni convergenza eccessiva nelle vie nervose e ogni propagazione laterale di segnali nei circuiti retinici appare potenzialmente pericolosa perché potrebbe portare ad un indebolimento o a una perdita del potere di discriminazione spaziale. In molti dei suoi diagrammi sul cammino del messaggio visivo Cajal rappresenta unicamente la catena costituita da fotorecettori, cellule bipolari, cellule ganglionari escludendo sistematicamente altri neuroni retinici (Fig. 7 A).
Nella retina sono presenti almeno due classi di neuroni che per la disposizione anatomica tangenziale appaiono destinati a mediare comunicazioni laterali, le cellule orizzontali e amacrine; inoltre, le estese arborizzazioni dendritiche di alcune classi di cellule bipolari e di cellule ganglionari, suggeriscono ampie convergenze funzionali.
Per quel che riguarda le cellule amacrine, Cajal sembra escludere che questi neuroni ricevano segnale visivo dalle cellule bipolari, e ritiene che essi facciano parte unicamente di un circuito di controllo efferente (fibre centrifughe del nervo ottico, cellule amacrine, cellule ganglionari (Fig. 7 B: Cajal 1896 e 1909-1911). In questa ottica Cajal riesce a rendere conto delle estese arborizzazioni dendritiche di certe cellule ganglionari, suggerendo che queste strutture sono destinate a ricevere il messaggio dalle cellule amacrine lungo il circuito di controllo efferente. Le grosse ganglionari riceverebbero il messaggio "visivo" prevalentemente nella regione del soma, da un piccolo numero di cellule bipolari (Fig. 7, C e D). Questa disposizione non è stata confermata dagli studi moderni che sottolineano la scarsità o assenza di sinapsi dalle bipolari sul corpo delle cellule ganglionari. Inoltre, nei mammiferi, le cellule bipolari che Cajal ritiene terminare sul corpo delle ganglionari (bipolari per i bastoncelli) in realtà non fanno contatto diretto con le ganglionari ma portano il messaggio visivo a queste cellule tramite le amacrine (Sterling, (1983; Kolb e Nelson, 1984). Una

seconda possibilità considerata da Cajal per ammettere l'esistenza di estese convergenze sulle grosse cellule ganglionari, salvaguardando il potere analitico della percezione visiva, è di supporre che queste cellule siano intercalate esclusivamente lungo la via dei riflessi visivi (contrapposta alla *via della immagine visiva mentale* nella quale le convergenze sarebbero minime (Cajal 1909-1911).

Il problema della convergenza si pone anche per le cellule bipolari. Ed esiste inoltre la possibilità, ammessa da altri studiosi, che vi sia convergenza sulla stessa cellula bipolare del segnale originato dai coni e dai bastoncelli. Cajal, che aderisce alla teoria dualista di Max Schultze, secondo la quale coni e bastoncelli medierebbero rispettivamente la visione diurna cromatica e la visione crepuscolare acromatica, rifiuta questa convergenza per la quale:

sarebbe completamente frustrato l'ingegnoso espediente secondo il quale la natura ha organizzato due classi di fotorecettori; poiché dal secondo neurone visivo in poi, entrambe le impressioni, quella del colore e quella del bianco e nero, si confonderebbero correndo insieme attraverso gli stessi canali (Cajal 1923 a).

E allora egli comincia ad esplorare con accanimento la retina alla ricerca di cellule bipolari specifiche per la trasmissione dei due tipi di segnali, intimamente convinto che *quando si discorre con buon senso e alziamo la mazza di guerra risoluti ad una azione vigorosa, la natura finisce per ascoltarci*; e nei pesci e nei mammiferi trova quello che cercava, bipolari per i coni distinte dalle bipolari per i bastoncelli:

e alla fine, come premio alla mia fede, si degnarono di apparire chiarissimi e splendenti quei tipi di cellule bipolari richiesti dalla teoria e intuiti [adivinados] *dalla ragione* (Fig. 5 C e D; Cajal 1923 a).

E' chiaro da queste parole come in Cajal l'oggetto della ricerca possa precedere l'osservazione sperimentale, e venir delineato sulla base di presupposti teorici. Di fatto gli studi recenti, pur confermando l'esistenza di bipolari specifiche per i coni e bastoncelli nei mammiferi, hanno portato a rivedere la nozione di una netta distinzione tra i due tipi di cellule bipolari nella retina dei pesci. Inoltre, appare chiaro come anche nei mammiferi vi sia una significativa convergenza a livello delle ganglionari dei segnali provenienti dalle due classi di fotorecettori (Sterling, 1983; Kolb e Nelson, 1984).

Numerose difficoltà e problemi sorgono per Cajal nell'interpretazione dell'organizzazione cellulare e del significato funzionale delle cellule orizzontali.

Sorprendentemente, Cajal ignora in modo sistematico la presenza, nella retina di numerose specie, di cellule orizzontali prive di assone (Cajal, 1893), nonostante che l'esistenza di cellule di questo tipo fosse stata segnalata da numerosi autori. E questo anche quando la ricerca istologica poté avvalersi dei metodi neurofibrillari, che nella retina dei mammiferi colorano prevalentemente le cellule orizzontali senza assone (Cajal 1901 a). Si sarebbe portati a credere che Cajal abbia "visto" esclusivamente cellule orizzontali con assone perché queste corrispondevano meglio al suo principio della "polarizzazione dinamica".

A proposito delle cellule orizzontali con assone, è opportuno qui considerare come questa classe di neuroni retinici possa non obbedire al principio della polarizzazione dinamica, nonostante l'apparente corrispondenza morfologica ai postulati di Cajal. Studi recenti hanno infatti dimostrato che nella retina dei vertebrati inferiori la regione somato-dendritica e la terminazione assonica di queste cellule costituiscono, dal punto di vista del flusso del messaggio elettrico, due unità separate. Ognuna di esse stabilisce relazioni private di input-output con altri neuroni retinici e non comunica efficacemente con l'altra regione (Piccolino, 1986).

Oltre che nella retina, in altre zone del sistema nervoso è stata riconosciuta la presenza di neuroni nei quali, in contrasto con le concezioni di Cajal, il messaggio elettrico può fluire in "microcircuiti" che coinvolgono solo parti della cellula, e il segnale arrivare all'assone o "uscire" per la via dei dendriti (Shepherd, 1989).

Un'altra serie di problemi relativi alle cellule orizzontali (e anche ad altri neuroni retinici) riguarda la possibile esistenza di anastomosi intercellulari. Queste erano state segnalate da numerosi autori (Krause, Dogiel), ma Cajal le negò con vigore. In particolare Tartuferi (1888), il primo studioso che applicò alla retina il metodo di Golgi, sostenne l'esistenza di estese anastomosi tra cellule orizzontali e tra terminazioni dei fotorecettori, che portavano alla formazione di un esteso sincizio ("rete sottoepiteliale": Fig. 9). Anastomosi furono anche segnalate da studiosi che applicarono alla retina i metodi neurofibrillari (Embden, 1901). Sebbene Cajal abbia correttamente colto il carattere discreto delle cellule orizzontali, bisogna osservare che l'apparenza istologica a riguardo è tutt'altro che priva di ambiguità. Di fatto solo la microscopia elettronica poteva dare una risposta certa a questo probema dato l'esiguo spessore dello spazio che separa neuroni vicini. Nel caso delle cellule orizzontali poi, gli studi recenti hanno dimostrato il carattere sinciziale della loro organizzazione. Cellule vicine sono connesse tra di loro da numerose ed estese giunzioni comunicanti ("gap-junctions"), costituite da canali anastomotici che permettono il passaggio intercellulare di ioni e piccole molecole (Bennett e Spray 1984; Piccolino, Bodis-Wollner e Demontis, 1988). Per la presenza di queste giunzioni, nel caso delle cellule orizzontali l'unità funzionale non sembra corrispondere al singolo neurone impregnato col metodo di Golgi; essa è piuttosto rappresentata dagli intricati reticoli che si colorano iniettando all'interno di una singola cellula orizzontale coloranti a basso peso molecolare, in grado di diffondere da una

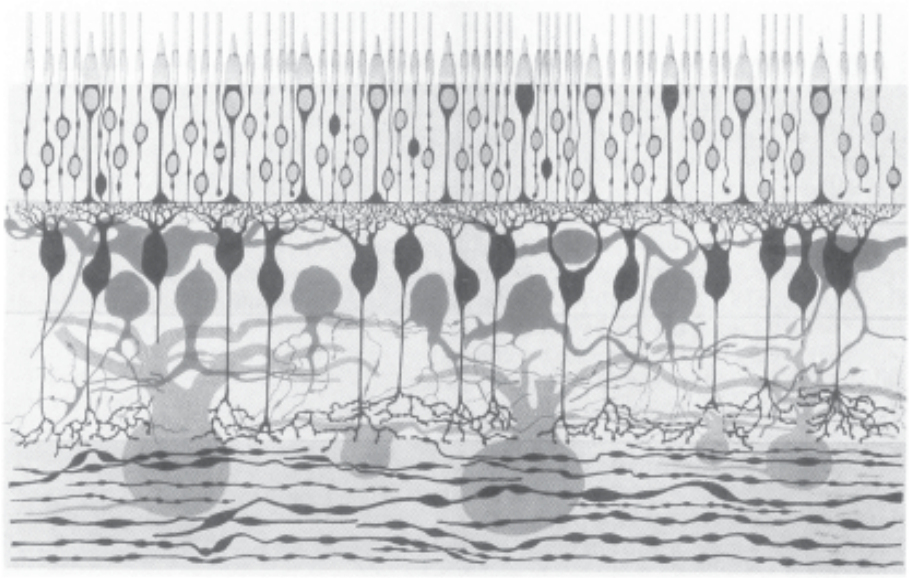


Fig. 9 La prima immagine pubblicata della retina colorata con il metodo di Golgi. L'immagine appare in un articolo pubblicato nel 1888 da Ferruccio Tartuferi, allievo di Golgi che insegnava all'Università di Messina. L'originale è a colori.

tolineare il carattere ambiguo delle immagini offerte dalla microscopia ottica, ricordiamo che gli studi di microscopia elettronica hanno dimostrato come i processi dei neuroni retinici di secondo ordine (cellule bipolari ed orizzontali) possano penetrare all'interno delle basi dei fotorecettori a formare le cosiddette sinapsi invaginate (si veda per rassegna Stell, 1972). Si può dire dunque che Tartuferi, descrivendo la sua rete sottoepiteliale, registrava in modo più fedele di Cajal le immagini fornite dal metodo di Golgi, ma Cajal d'altra parte interpretava queste immagini più correttamente perché vedeva oltre il puro dato oggettivo, sorretto da una adeguata concezione teorica.

cellula a quelle vicine attraverso i canali delle gap-junctions (Piccolino, Neyton e Gerschenfeld, 1984; Piccolino e Witkovsky, 1984: si veda Fig. 10). Questi reticoli in qualche modo richiamano le reti nervose ipotizzate nelle teorie di Gerlach e Golgi.

In questo contesto è opportuno notare come giunzioni comunicanti siano presenti anche tra fotorecettori e tra altri neuroni retinici (Sterling, 1983; Kolb e Nelson, 1984; Piccolino e Trimarchi, 1987). Inoltre, a sot-

Tornando alle cellule orizzontali è da notare come nella retina dei vertebrati inferiori l'aspetto sinciziale sia particolarmente evidente per le espansioni terminali delle cellule orizzontali con assone. Nella retina dei pesci le espansioni assoniche sono fusiformi e costituiscono un plesso continuo situato ad un livello

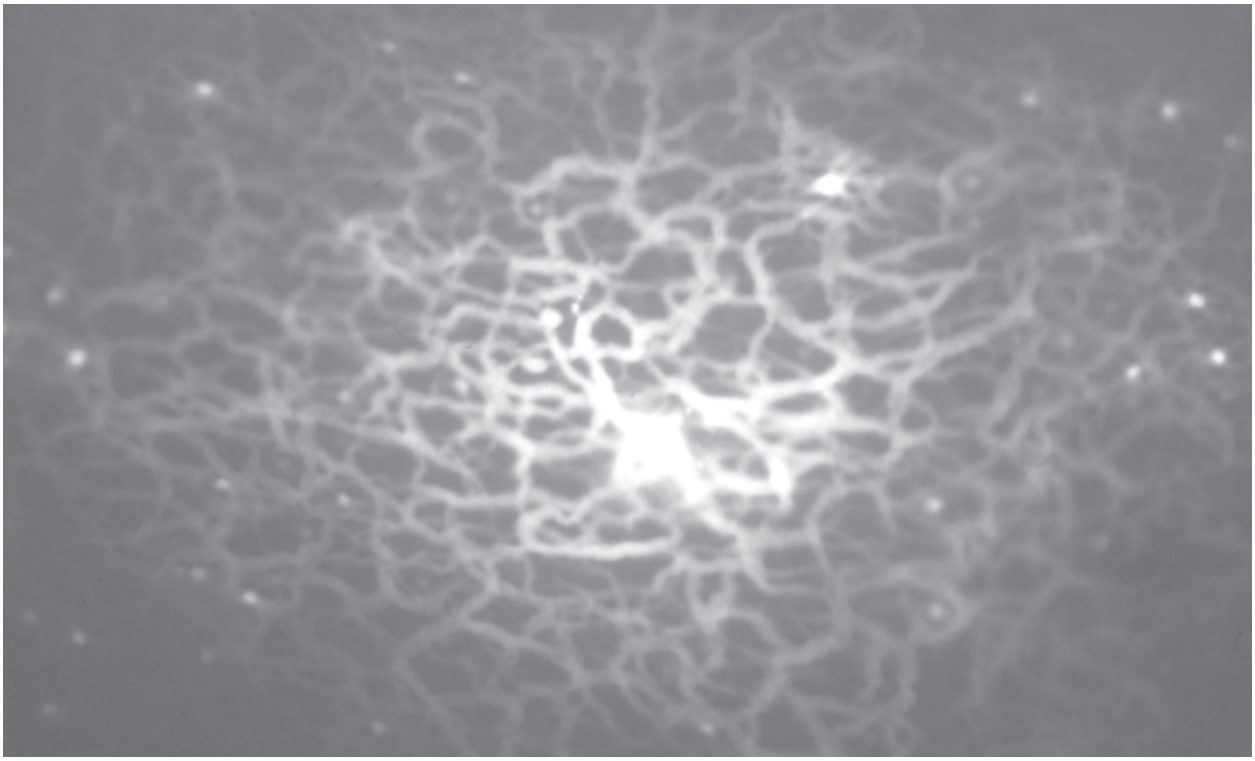


Fig. 10 Immagine di cellule orizzontali della retina di tartaruga (*Pseudemys scripta elegans*) colorate iniettando un marcante fluorescente (giallo di Lucifero) all'interno di una singola cellula. Il colorante è diffuso dalla cellula iniettata (posta al centro del campo microscopico) alle cellule vicine attraverso le numerose "gap junctions" che esistono tra cellule orizzontali adiacenti (da Piccolino, immagine non pubblicata).

più interno dei corpi cellulari corrispondenti. Nei preparati colorati col metodo di Golgi è estremamente difficile tracciare il percorso della sottile e lunga fibra che collega i corpi cellulari e le espansioni assoniche (Stell 1975). Cajal è sconcertato dall'apparenza di reticoli costituiti da queste strutture anucleate. Egli allora afferma la presenza di nuclei nelle espansioni assoniche, e considera le formazioni fusiformi come una classe specifica di cellule orizzontali ("cellule orizzontali interne"; Cajal 1893; Fig. 7 D). Egli si meraviglia anche del fatto che altri studiosi, come Schiefferdecker, siano stati incapaci di vedere i nuclei cellulari a questo livello (Schiefferdecker, 1886), e abbiano indicato le espansioni assoniche come "cellule concentriche anucleate" (*kernlose concentrische Zellen*). E' di nuovo difficile sfuggire all'idea che Cajal, "vedendo" nuclei in queste espansioni assoniche delle orizzontali dei pesci, abbia corretto in senso "cellulare" un'immagine in evidente contrasto con i postulati della teoria neuronale. Per quanto riguarda la comprensione del ruolo delle cellule orizzontali sorgevano per Cajal problemi in parte analoghi a quelli posti dalle cellule amacrine. Sulla base delle sue osservazioni sperimentali Cajal è portato a concludere che le cellule orizzontali stabiliscano connessioni tra fotorecettori distanti, e non facciano parte della via principale di trasmissione verticale del segnale visivo. Ma allora *noi siamo obbligati ad ammettere che l'impeto visivo afferrato da questi neuroni tangenziali rifluisca di nuovo verso i corpuscoli recettori* (i fotorecettori) *di altre radiazioni retiniche a volte molto distanti costituendo così un circolo vizioso?* (Cajal, 1933). Una simile possibilità contrasta con la concezione del piano di ordine ed economia delle connessioni che Cajal suppone essere alla base dell'architettura del sistema nervoso in generale, e della retina in particolare.

E' mai possibile ammettere che si tratti di una vera associazione trasversale tra i corpuscoli visivi? Trattandosi di un apparato sensitivo così marcatamente analitico come la retina è mai possibile ammettere che la natura abbia stabilito una disposizione che implica la distruzione del potere differenziatore dei coni e bastoncelli e che sia capace di indebolire o sopprimere in certe zone il segno spaziale di questi? (Cajal, 1909-1911).

Per risolvere quello che rimarrà per tutta la sua vita *il paradosso delle cellule orizzontali* Cajal suppone che queste cellule servano non tanto a trasmettere il messaggio visivo da un punto all'altro della retina, ma funzionino piuttosto come *depositi di energia nervosa destinati a rinforzare l'eccitazione visiva e a dare ad essa una tensione sufficiente a portarla fino ai centri nervosi*. Egli utilizza un criterio interpretativo che aveva formulato per i spiegare la presenza e il ruolo funzionale dei "neuroni ad assone corto" in numerose zone del sistema nervoso (Cajal, 1901 b). Lo studio delle cellule orizzontali era stato senza dubbio importante nell'elaborazione di questo criterio. Per le loro caratteristiche anatomiche i neuroni ad assone corto sono, per Cajal, inadatti a "proiettare" il segnale elettrico da un centro all'altro del sistema nervoso. Essi sembrerebbero in alcuni casi un elemento ridondante, o addirittura funzionalmente pregiudizievole, nel piano strutturale del sistema nervoso. Nel cervelletto, ammettere che le cellule ad assone corto siano tutte intercalate in vie di conduzione, porterebbe ad ipotizzare una moltitudine di vie parallele o ricorrenti di propagazione nervosa che Cajal considera "*complicación supérflua*" (Cajal, 1901 b). E nella retina, se le cellule orizzontali *fossero costantemente intercalate tra i due fattori dell'articolazione nervosa* (fotorecettori e cellule bipolari)*, l'effetto fisiologico sarebbe di perturbare o impedire la funzione spaziale di ogni punto retinico* (Cajal (1909-1911).

Cajal ritiene peraltro che i neuroni ad assone corto abbiano ruoli importanti perché abbondano in strutture nervose deputate a svolgere funzioni elevate (ad esempio nella corteccia cerebrale e cerebellare, e nel corpo striato) ed il loro numero cresce nella filogenesi passando dai vertebrati inferiori ai mammiferi e all'uomo. Ed allora egli ipotizza che essi siano come *condensadores ó acumuladores de energia nerviosa* la cui scarica *contribuirebbe ad aumentare la tensione degli impulsi che corrono lungo la catena dei corpuscoli ad assone lungo*. E aggiunge poi: *In tutte le azioni che si realizzano molto tempo dopo le eccitazioni di origine esterna (memoria, ideazione, giudizio, ecc.), le suddette cellule andrebbero cedendo le loro riserve dinamiche, fino a che, esaurite, sopravverrebbe la fatica.*

Le difficoltà di Cajal nell'interpretare il significato fisiologico delle cellule ad assone corto, e di alcuni aspetti dell'organizzazione retinica, nascono in gran parte dalla mancanza in lui di una visione operazionale ed integrativa della funzione nervosa. Nel piano di connettività ordinata elaborato da Cajal sembra che l'unica funzione delle cellule nervose sia di trasmettere i segnali da un luogo all'altro lungo vie perfettamente definite, e utilizzando il minor numero di neuroni. Non a caso, ad esempio, egli ritiene che due soli tipi di neuroni (sensitivo e motorio) siano sufficienti a spiegare molti riflessi spinali, senza l'intervento di interneuroni (Fig. 11).

In particolare manca a Cajal il concetto di interazione inibitoria tra cellule nervose come meccanismo operativo fondamentale dei circuiti centrali. Egli considera sorprendente l'inibizione dei riflessi spinali che si verifica in varie circostanze funzionali (emozioni intense, stimolazione elettrica controlaterale):

Risulta in effetti molto strano che una eccitazione energica causi inibizione motrice invece di suscitare estesi riflessi coordinati e reazioni coscienti.

E assume che alla base di questo fenomeno sia non già un effetto inibitorio attivo esercitato da certe vie nervose, quanto piuttosto l'incapacità del neurone spinale a rispondere a stimoli eccessivi:

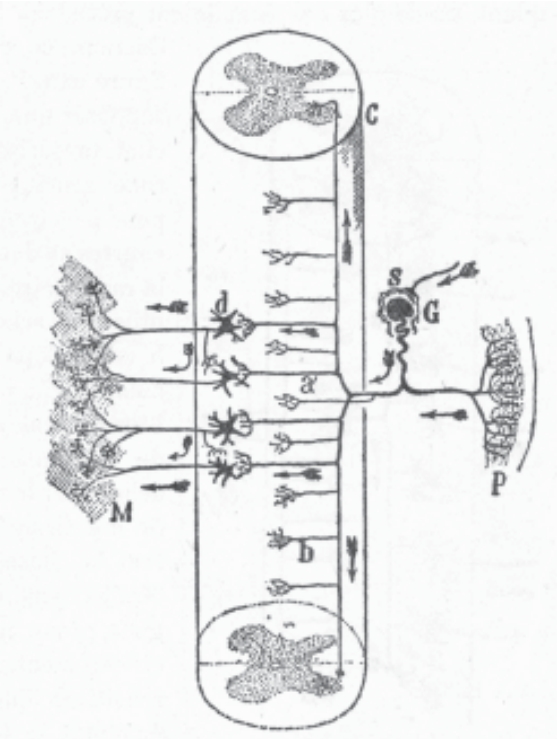


Fig. 11 Schema della via nervosa responsabile, secondo Cajal, dei riflessi spinali unilaterali circoscritti. (P, pelle con le terminazioni sensoriali; G, ganglio spinale; M, muscoli). Notare l'assenza di interneuroni a livello del midollo spinale (Da Cajal, 1909-1911).

A nostro modo di vedere, il neurone motore è accordato per rispondere a una gamma limitata di intensità dello stimolo, superata la quale si mostra ineccitabile tanto per le stimolazioni provenienti dalla via piramidale, che per gli impulsi arrivati dai nervi sensitivi e sensoriali.

Questa assenza dei concetti di integrazione e di inibizione nei paradigmi interpretativi di Cajal spiega, ad esempio, la sua difficoltà ad accettare l'esistenza nel cervelletto di complessi circuiti locali.

Questa è anche la ragione per cui Cajal non può accettare l'idea di flusso laterale dei segnali nella retina, flusso che, come abbiamo già ricordato, egli considera pericoloso per la funzione analitica del processo visivo. L'esistenza di meccanismi di inibizione laterale nella retina è stata riconosciuta solo alla fine degli anni quaranta grazie agli studi di Hartline nel *Limulus* e confermata alcuni anni più tardi di Barlow e Kuffler nei vertebrati (si veda Ratliff, 1965). Le ricerche successive hanno dimostrato che, tramite questi processi di interazione laterale, la retina opera una complessa analisi del messaggio visivo, e non si limita a generare e trasmettere una replica fotografica dello stimolo ottico. Se Cajal avesse supposto che le cellule orizzontali, collegando fotorecettori lontani attraverso vie ricorrenti inibitrici (Baylor, Fuortes e O'Bryan 1971), potessero servire, non già a distruggere, ma ad *aumentare* il potere analitico del processo visivo, avrebbe certo avuto minori difficoltà a interpretare il piano strutturale della retina (e di altri centri nervosi).

Alcuni aspetti dell'opera di Cajal da noi presi in esame fin qui, possono essere utilmente discussi alla luce di tesi recenti della storiografia della scienza, che sottolineano il rapporto fondamentale che esiste tra attività di ricerca e strutture teorico-concettuali. E' oggi opinione dominante che la scienza non proceda per semplici prese di atto di fatti incontrovertibili e stabiliti una volta per tutte; nella ricerca scientifica, come in tutte le forme dell'attività conoscitiva dell'uomo, si ritiene che svolgano un ruolo determinante complessi di opinioni e schemi interpretativi alla cui formazione concorrono fattori diversi di carattere storico, culturale ed estetico, assunzioni sul reale, oltre che fattori scientifici in senso stretto.

L'influenza di queste strutture teoriche non è limitata al solo momento dell'interpretazione dei risultati sperimentali, ma interviene a molti altri livelli dei processi nei quali si articola l'attività di ricerca. La stessa individuazione del dato scientifico è condizionata da presupposti teorici e comporta una presa di posizione interpretativa, come ha sottolineato Ludwik Fleck in *Genesi e sviluppo di un fatto scientifico*. Infatti, sebbene Cajal affermi che nei preparati al metodo di Golgi non ci sia più da interpretare, ma solo da vedere e prendere atto di una realtà priva di equivoci, nella scienza ciò che si "vede" dipende in larga misura da ciò che si "guarda" e da ciò che si cerca, e la stessa percezione del fatto scientifico è impensabile in assenza di un paradigma interpretativo. Così, gli stessi dati sperimentali possono essere "visti" ed interpretati in modo quasi diametralmente opposto da due studiosi entrambi dotati di grande talento sperimentale; ciò appare chiaramente dal confronto delle due immagini del cervelletto di Cajal e di Golgi (Fig. 3 e Fig. 4). Dove Cajal vede terminare l'assone delle cellule dei canestri in formazioni libere che abbracciano il corpo della cellula di Purkinje, Golgi vede le terminazioni assoniche continuarsi in una "rete nervosa diffusa".

Nell'idea ingenua che esistano fatti scientifici incontrovertibili lo studioso può, in modo più o meno inconscio, voler ignorare i "presupposti" che lo portano a vedere e ad interpretare in un certo modo i dati sperimentali. Così Golgi attribuisce valore oggettivo alla sua immagine dell'istologia del cervelletto, invitando il fisiologo Luigi Luciani a cui l'ha inviata, a trovarvi l'indicazione certa dell'esistenza della sua "rete nervosa diffusa" (Luciani, 1905). Come ha chiaramente messo in evidenza Fleck, le immagini anatomiche non sono mai, e non possono essere, semplici raffigurazioni del reale, ma sono "ideogrammi", "immagini orientate" fornite di un senso interpretativo ben preciso. E non esistono immagini vere, conformi alla natura, contrapposte ad immagini false, ma solo immagini che illustrano concezioni e dottrine diverse, più o meno valide e feconde. Né la figura di Golgi né quella di Cajal

possono essere considerate una semplice copia delle immagini fornite da preparati impregnati secondo il metodo cromo-argentico. In entrambi i casi esse sono il risultato di un lavoro complesso che si articola su una molteplicità di scelte non sempre fondate su criteri univoci: confronto di preparazioni diverse, selezione di alcune di esse considerate più rappresentative, esclusione di altre dettata da valutazioni tecniche (eccesso o difetto di impregnazione, caratteristiche della fissazione e condizioni del materiale prelevato, e così via); ricorso a altri metodi in grado di confermare o escludere le ipotesi sperimentali. Per quanto riguarda Cajal poi, egli sceglie di studiare animali giovani o allo stato embrionale, o esemplari di specie considerate meno evolute, nei quali i prolungamenti cellulari siano meno sviluppati e quindi risulti più agevole che *nella selva adulta impenetrabile ed indefinibile* mostrare la natura discreta degli elementi nervosi (è il principio dello *Studio del fatto nelle sue forme semplici* di cui Cajal afferma il valore fondamentale in *Reglas y Consejos sobre Investigación Biologica*; Cajal, 1923 b). Ed inoltre, egli conforterà le sue conclusioni con dati tratti da studi di lesione sperimentale o da osservazioni anatomo-patologiche che mostrano come i "canestri" possano persistere dopo degenerazione delle cellule di Purkinje (Cajal, 1911: quindi l'immagine è anche rappresentazione di un processo). La "fede" nell'esistenza di un piano d'ordine e di un principio di economia della natura, che impone l'esistenza di canali circoscritti del segnale nervoso, guida dunque Cajal nella lettura dei suoi preparati istologici, come pure nella scelta delle condizioni e dei materiali sperimentali, oltre che nella interpretazione dei risultati. Una fede diversa, la convinzione che il cervello funziona come un tutto, guiderà Golgi non solo verso una diversa interpretazione, ma verso un'impostazione diversa del suo lavoro; non a caso il suo studio si rivolgerà in modo prevalente verso preparazioni di tessuto nervoso dell'uomo nelle quali i neuroni mostrano di solito una maggiore ricchezza e complessità di prolungamenti e le immagini istologiche possono più facilmente suggerire l'apparenza della rete.

La presenza di presupposti interpretativi nell'attività scientifica non deve comunque essere considerata un limite, qualcosa che necessariamente ne sminuisca il valore. L'esistenza di idee direttrici e di paradigmi appartiene in modo ineliminabile alla fisiologia della conoscenza, e senza di essi non è pensabile alcun avanzamento della scienza. Nell'opera di Cajal la presenza di alcuni principi interpretativi di fondo è in parte alla base sia degli eccezionali contributi da lui forniti alla conoscenza del sistema nervoso, sia di quelli che oggi possiamo individuare come "errori" di osservazione o inadeguatezze di interpretazione. Nessuna teoria o sistema di pensiero scientifico può pretendere di spiegare una volta per tutte e in modo completo la totalità dei fenomeni relativi ad un determinato problema. Per ogni teoria è possibile individuare dati che restano inspiegati o che appaiono in contraddizione con i suoi postulati. Questi dati, per quanto possibile, passeranno inosservati, o se notati verranno dimenticati o taciuti (è quello che il grande neuropsicologo russo Alexsandr Luria indica come "*oblio dell'informazione negativa*"), mentre si darà particolare risalto a fatti di rara osservazione, se non addirittura inventati, che meglio corrispondono alla teoria. E ciò non necessariamente toglierà valore ad una teoria o sminuirà il significato di una scoperta. *La scoperta* -scrive Fleck- *è così legata in modo inseparabile al cosiddetto* errore*: per riconoscere un rapporto è necessario ignorarne, disconoscerne e negarne molti altri.* La "teoria del neurone" e il principio della "polarizzazione dinamica" non potevano rendere conto della totalità delle osservazioni sperimentali già all'epoca di Cajal. Molti sono stati i riadattamenti che Cajal ha dovuto apportare per rendere ragione di casi particolari (la "polarizzazione dinamica" diverrà "polarizzazione axipeta" (cioè "verso l'assone") perché il principio possa essere applicato a neuroni nei quali il corpo cellulare non sembra intercalato nelle linee di flusso del messaggio nervoso); in alcuni casi Cajal non ha visto o ha negato l'esistenza di osservazioni in contrasto con i suoi principi interpretativi (le cellule orizzontali senza assone; le sinapsi dendro-dendritiche, messe in evidenza da Giuseppe Levi, che Cajal "vede" quando la polarizzazione dinamica è ancora un'ipotesi (Cajal 1891) e che rifiuta poi quando la sua fede in questo principio si rafforza (Cajal 1896 e 1897). In altri casi le sue osservazioni sembrano essere in evidente contrasto con la realtà sperimentale (quando "vede" i nuclei nelle terminazioni assoniche delle cellule orizzontali dei pesci).

La validità di una teoria, d'altra parte, non consiste nella sua aderenza ad una astratta "verità", ma dipende dalla sua "funzionalità" , dalla capacità che essa possiede di fornire una spiegazione il più possibile semplice dei fenomeni studiati (la teoria, come dice Cajal, è *il nostro migliore strumento intellettuale...per aprire una breccia profonda nel duro blocco del reale* (Cajal 1923 b); e dipende inoltre, dalla fecondità delle linee di ricerca che essa promuove, dalle direzioni che indica e da quelle che esclude, ed infine dall'impulso che essa impartisce, in un determinato momento storico, al progresso della conoscenza.

In qualche modo si può dire che gli stessi termini di "cellula" e "neurone", che per noi oggi sembrano indicare realtà di fatto incontestabili sono nozioni astratte nella cui definizione entrano anche elementi di ambiguità. Ad esempio se, per quel che riguarda il funzionamento elettrico, i criteri di unità e di indipendenza funzionale sono ritenuti necessari nella definizione di neurone, allora non sarebbero da considerare neuroni alcuni tipi di cellule orizzontali, e altre cellule

nervose, nelle quali parti diverse della stessa cellula, non comunicando tra di loro, stabiliscono relazioni indipendenti di input-output con altri neuroni; e sarebbe invece da considerare un unico neurone l'insieme delle cellule orizzontali che comunicano attraverso giunzioni elettriche (o la catena delle cellule nervose connesse da giunzioni "settate" che negli anellidi formano gli "assoni" del sistema a rapida conduzione: Lane 1984). Il valore dei concetti di "cellula" e "neurone" (come in altri contesti quello di "organismo") sta nella capacità che essi possiedono di spiegare una moltitudine di fenomeni a livello fisiologico, genetico, embriologico.

Grande merito di Cajal è l'aver individuato, nella complessità apparente del sistema nervoso, una struttura di base accessibile allo studio anatomico e funzionale; questa struttura è costituita da cellule che stabiliscono contatti specializzati attraverso i quali il messaggio nervoso si incammina lungo circuiti definiti e circoscritti. E questo in un periodo dominato da visioni "globaliste" e "antilocaliciste" della funzione cerebrale che privilegiano la molteplicità e complessità delle relazioni tra elementi nervosi.

Come ha giustamente sottolineato il neurofisiologo svedese Ragnar Granit, senza la dottrina del neurone lo studio fenomenologico della reazione nervosa e del comportamento tipici del diciannovesimo secolo non sarebbero evoluti nella moderna neurobiologia funzionale (Granit 1966).

Conseguenza storica dell'opera di Cajal è lo sviluppo che avrà nella ricerca istologica lo studio volto a determinare in modo preciso le connessioni tra elementi cellulari nelle varie regioni del sistema nervoso centrale. Questo sviluppo, al quale Cajal darà un contributo di eccezionale vastità ed importanza, sarebbe stato impensabile nell'ambito di concezioni "reticolari" dell'organizzazione del tessuto nervoso.

Inoltre l'opera di Cajal pone le premesse perché le nozioni di integrazione e inibizione possano adeguatamente svilupparsi nell'ambito della neurofisiologia, sebbene egli sia giunto ad identificare la struttura di base del sistema nervoso escludendo queste nozioni dallo studio della retina e dei centri nervosi. La formulazione in senso moderno di questi fondamentali aspetti della funzione nervosa è basata infatti su un concetto, quello di sinapsi (sinapsi chimica), che poteva svilupparsi solo nell'ambito di una teoria cellulare del sistema nervoso. La sinapsi presuppone infatti la discontinuità degli elementi nervosi, e l'esistenza di strutture e meccanismi specializzati (vescicole contenenti il trasmettitore, recettori postsinaptici, processi di sintesi e di rilascio del trasmettitore, modificazioni postsinaptiche dovute all'interazione trasmettitore-recettore ecc.) che rendono il processo di comunicazione intercellulare fondamentalmente diverso dalla conduzione del segnale elettrico lungo i prolungamenti di una cellula. Questi meccanismi sono alla base della ricchezza operativa e della plasticità funzionale proprie della comunicazione interneuronale. Il segnale che si genera nel neurone postsinaptico non è una semplice copia del segnale in arrivo da una fibra presinaptica: esso può essere di segno opposto (e questo è alla base dell'inibizione sinaptica); è di solito di ampiezza e durata diversa; può sommarsi a segnali in arrivo da altri neuroni o a segnali giunti in precedenza lungo la stessa fibra presinaptica; la sua ampiezza può dipendere dall'attività precedente del neurone pre o postsinaptico, e da modulazioni esercitate a vari livelli sui diversi processi della trasmissione chimica e così via. Una simile complessità e ricchezza funzionale della trasmissione intercellulare sarebbe difficile da concepire nell'ambito della teoria reticolare, per la quale, a rigore, neppure esisterebbe una trasmissione intercellulare in senso stretto. La nozione di sinapsi si è affermata all'inizio di questo secolo grazie all'opera di Sherrington, il grande fisiologo inglese che fu ammiratore devoto di Cajal, e riconobbe il debito della fisiologia verso la teoria neuronale e verso l'opera dell'anatomico spagnolo (Sherrington 1935).

In nessun altro luogo la teoria cellulare rivela la sua presenza più frequentemente proprio nel cuore del problema come nel tempo presente nello studio della reazione nervosa dice Sherrington, in apertura della sua opera fondamentale *Integrative Action of the Nervous System* che segna, nel 1906, l'acquisizione definitiva dei concetti di integrazione ed inibizione nell'ambito della neurofisiologia.

All'inizio del Novecento la teoria del neurone, e con essa la nascente neurobiologia, si trovò ad affrontare un grave attacco sferrato da nuovi reticolaristi. In particolare lo zoologo Stephan (István) Apathy e il fisiologo Alfred Bethe sostennero l'idea che le neurofibrille, messe in evidenza da metodi istologici approntati in quegli anni, fossero la struttura di base dell'organizzazione e della funzione del sistema nervoso. Le neurofibrille anastomizzandosi tra di loro, e indipendentemente dalle cellule nervose, relegate a funzioni secondarie, avrebbero condotto i segnali elettrici a guisa di microscopici fili metallici (Bethe, 1903; Apathy,1908).

Cajal fu costretto ad intervenire nella polemica contro una teoria indubbiamente pericolosa, con un vigore che gli fu rimproverato, ma che ora appare ampiamente giustificato (Cajal 1908). E la polemica continuò per molti anni, fino alla morte che colse il grande spagnolo quando era alle stampe la difesa finale delle sue concezioni contro antineuronisti vecchi e nuovi (Cajal, 1934).

Se a Cajal fosse mancata la tendenza alla semplificazione nell'osservazione e nell'interpretazione delle immagini istologiche, il progresso della neurobiologia sarebbe stato certamente ritardato. Ora noi ci troviamo nella

condizione di comprendere i limiti delle teorie di Cajal: di accettare l'idea che neuroni possano in alcuni casi formare sincizi per la presenza di ponti intercellulari; che il segnale nervoso possa circolare secondo cammini in contrasto alla "polarizzazione dinamica" e che vi siano sinapsi dendro-dendritiche e asso-assoniche; che una cellula possa non costituire dal punto di vista del flusso del messaggio elettrico un'unità; che nei centri nervosi esistano complessi circuiti locali ricorrenti o paralleli. Possiamo ora accettare e capire quel che vi è di complesso e variabile nel sistema nervoso dopo aver isolato, con Cajal, l'elemento semplice e costante che ne è alla base.

Marco Piccolino, Elena Laurenzi ed Enrica Strettoi

Ringraziamenti
A riconoscimento dell'aiuto ricevuto nel corso delle ricerche bibliografiche relative al presente articolo gli autori esprimono la loro gratitudine alla signora Anna Maria Niccolai, del Dipartimento di Fisiologia e Biochimica dell'Università di Pisa, alla signora Maria Angustias Pérez de Tudela dell'Istituto Cajal di Madrid, al signor Domenico Adriani dell'Istituto di Anatomia Umana dell'Università di Pisa e alle bibliotecarie della Biblioteca Universitaria di Pavia.

Riferimenti bibliografici

S. Apathy *Bemmerkungen zu den Ergebnissen Ramón y Cajals hinsichtlich der feineren Beschaffenheit des Nervensystems* Anatomischer Anzeiger 31, 481-496, 523-544, 1908

D. A. Baylor, M. G. F. Fuortes , P. M. O'Bryan *Receptive field of cones in the retina of the turtle* Journal of Physiology 214, 265-294, London, 1971

M. V. L. Bennett, D. C. Spray eds. *Gap junctions* Cold Spring Harbor Press, 1984

A. Bethe *Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems* Thieme, Lipsia, 1903

S. R. Cajal *Estructura de los centros nerviosos de las aves* Revista Trimestral de Histología Normal e Patológica n. 1, pp. 1-10, 1888 a (Ripubblicato in *Trabajos escogidos* vol. 1, pp. 305-315, Jménez y Molina, Madrid, 1924)

S. R. Cajal *Morphología y conexiones de los elementos de la retina de las aves* Rev. Trim. Histol. Normal. Patol. n. 1, pp. 11-16, 1888 b (Ripubblicato in *Trabajos escogidos*, vol. 1, pp. 317-322, Jménez y Molina, Madrid, 1924)

S. R. Cajal *Sobre las fibras nerviosa de la capa molecular del cerebelo* Revista Trimestral de Histología Normal e Patológica. Patol. n. 2, 1888 c (Ripubblicato in *Trabajos escogidos*, vol. 1, pp. 343-353, Jménez y Molina, Madrid 1924)

S. R. Cajal *Estructura de la retina de las aves* Revista Trimestral de Histología Normal e Patológica n. 2,1888 d (ripubblicato in *Trabajos escogidos* vol. 1, pp. 355-371, Jménez y Molina, Madrid, 1924)

S. R. Cajal *Sur la morphologie et les connexions des éléments de la rétine des oiseaux* Anatomischer Anzeiger 4, 111-121, 1889 a

S. R. Cajal *Manual de Histología Normal y Técnica Micrográfica* Aguilar, Valencia, 1889 b

S. R. Cajal *Notas preventivas sobre la retina y gran simpático de los mammíferos* Gaceta Sanitaria n. 16, 1-16, Barcelona, 1891

S. R. Cajal Atti del *Congreso Médico de Valencia* pp. 1-15, 1891 b

S. R. Cajal *Nouvelles contributions a l'étude histologique de la retine* J. d'Anatomie et de Physiologie 32, 480-543, Paris, 1896

S. R. Cajal *Le réticule neurofibrillaire dans la rétine* Trab. Lab. Inv. Biol. Univ. Madrid 1, 151-157, 1901

S. R. Cajal *Significación próbable de las células nerviosas de cilindro-eje corto* Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biologicas de l'Universidad de Madrid 1, 151-157, 1901 b

S. R. Cajal *La rétine des Vertebrés*. La Cellule 9, 119-257, 1893

S. R. Cajal *Leyes de la morfología e dinamismo de las élulas nerviosas* Revista Trimestral Micrográfica 2, 1-12, 1897

S. R. Cajal *L'hypothèse de la continuité d'Apathy. Réponse aux objections de cet auteur contre la doctrine neuronale* Travaux du Laboratoire des Récherches Biologiques de l'Université de Madrid 6, 21-90, 1908

S. R. Cajal *Histologie du Sistème Nerveux de l'homme et des Vertébrés* (traduzione francese di L. Azoulay) Maloine, Paris, 1909-1911. Nell'edizione spagnola, *Textura del sistema nervioso del Hombre y de los Vertebrados* Moya, Madrid, 1899-1904, manca la descrizione della scoperta di Golgi riportata in apertura al nostro articolo.

S. R. Cajal *Los fenómenos de la degeneración neuronal en el cerebelo* Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biologicas. Univ. Madrid 9, 1-38, 1911

S. R. Cajal *Recuerdos de mi vida*. (3a ed.) Pueyo, Madrid, 1923

S. R. Cajal *Reglas y Consejos sobre Investigación Biologíca* 6a ed., Pueyo, Madrid, 1923

S. R. Cajal *Les problèmes histophysiologiques de la rétine*. XIV Concilium Ophthalmologicum. Hispaniae. 11, 11-19, 1933

S. R. Cajal *Les épreuves objectives de l'unité anatomique des cellules nerveuse*s Travaux du Laboratoire des Récherches Biologiques de l'Université de Madrid 29, 1-137, 1934

G. Cimino *La mente e il suo substratum* Domus Galileiana, Pisa, 1984

L. Fleck *Enstehung und Entwuicklung einer wissenschaftlichen Tatsache*. Schwabe, Basilea, 1935. Trad. italiana di M. Leonardi e S. Poggi in *Genesi e sviluppo di un fatto scientifico*, Il Mulino, Bologna, 1983

P. Flourens *Recherches expérimentales sur les propriétés et fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés* I ediz., Crevot, Parigi, 1828, II ediz., Baillière, Parigi, 1842. (La traduzione è ripresa dal testo di Fisiologia dell'Uomo di L. Luciani, S.E.L., Milano, 1905)

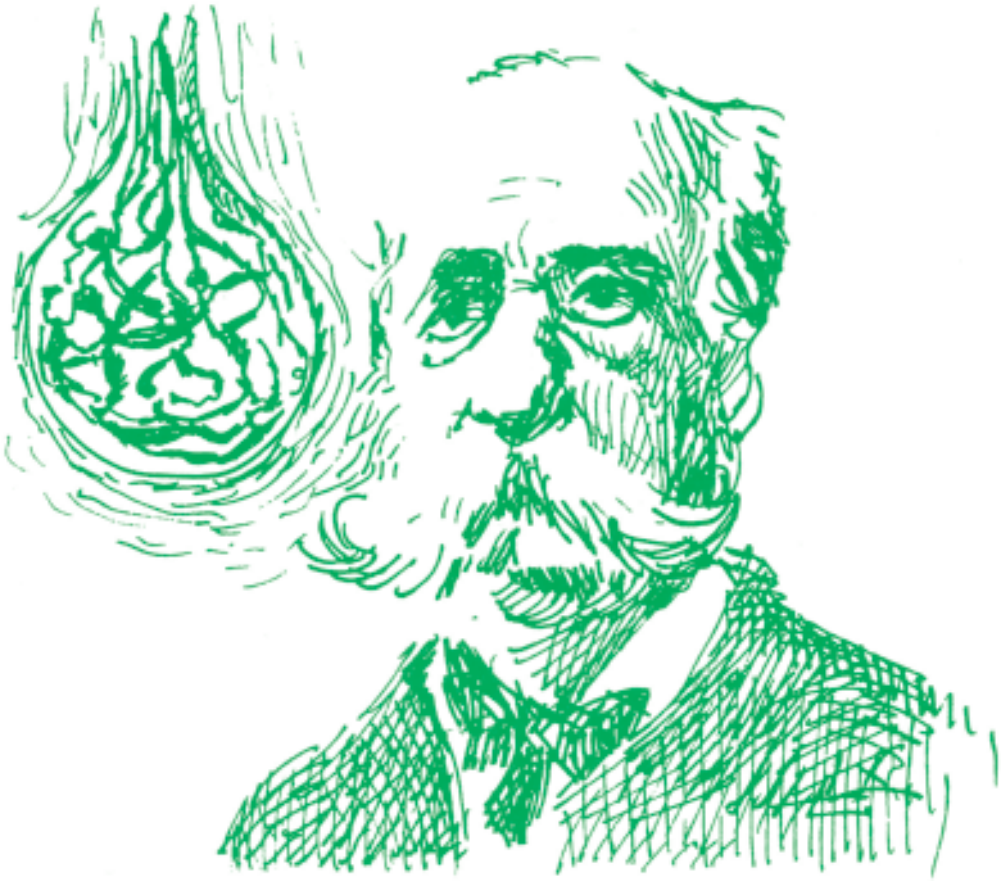
A. H. Forel *Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse* Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 18, 162-198, Berlin, 1887

J. Gerlach *Von den Rückenmarke*. in S. Stricker *Handbuch der Lehre von den Geweben* pp. 665-693, Engelmann, Lipsia, 1871

C. Golgi *Sulla struttura della sostanza grigia del cervello* Gazzetta Medica Italiana (Lombardia) 6, 244-246, 1873

C. Golgi *Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso* Hoepli, Milano, 1886. (Questa opera fu pubblicata inizialmente, tra il 1882 e il 1885, nella Rivista Sperimentale di Feniatria, tomi VIII-XI, ed apparve in volume in una prima edizione nel 1885 presso l'editore-tipografo Calderini di Reggio Emilia)

C. Golgi *La rete nervosa diffusa degli organi centrali del sistema nervoso. Suo significato fisiologico* Regio Istituto Lombardo di Scienze e Lettere, XXIV, 1891. (Ripubblicato in francese in Archives Italiennes de Biologie 15, 434-463)

F. L. Goltz *Der Hund ohne Grosshirn* Pflugers Archiv fur die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere 51, 570-614, 1892

R. Granit *Charles Scott Sherrington, an Appraisal* Nelson, London, 1966
W. His *Zur Geschichte der menschlichen Rückenmarkes und der Nervenwurzeln* Abhandlungen der Königlichen sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften. Mathematisch-physische Classe Leipzig, 13: 477-514, (1886), 1887
H. Kolb, R. Nelson *Neural architecture of the cat retina* Progress in Retinal Research 3, 21-60, 1984
N. G. Lane *A comparison of the structure of intercellular junctions in the C. N. S. of Vertebrates and Invertebrates.* Trends in Neurosciences 7, 95-99, 1984
L. Luciani *Fisiologia dell'Uomo* S.E.L., Milano, 1905
M. Piccolino *Horizontal cells: Historical controversies and new interest.* Progress in Retinal Research 5, 147-163, 1986
M. Piccolino, I. Bodis-Wollner, G. Demontis *Sistema dopaminergico retinico e visione spaziale* Neuroscienze 3, 3-23, 1988
M. Piccolino, J. Neyton, H. M. Gerschenfeld *Decrease of gap junction permeability induced by dopamine and cyclic adenosine 3':5'-monophosphate in horizontal cells of the turtle retina* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 3671-3675, 1984
M. Piccolino, C. Trimarchi *Lateral interactions between vertebrate photoreceptors* Photochemistry and Photobiology 45, 305-314, 1987
M. Piccolino, P. Witkovsky *Local circuits in the distal retina of the vertebrates* in *Comparative Physiology of Sensory Mechanisms* L. Bolis, R.D. Keynes, S. Maddrell eds., pp. 371-404, Cambridge University Press, Cambridge, 1984
F. Ratliff *Mach Bands: Quantitative studies on neural network in the retina* Holden-Day, San Francisco, 1965
P. Schiefferdecker *Studien zur vergleichenden Histologie der Retina* Archiv für mikroskopische Anatomie 28, 305-396, 1886
G. M. Shepherd *Microcircuits in the nervous system* Scientific American 238, 92-103, 1978
C. S .Sherrington *The Integrative Action of the Nervous System* Constable, London, 1906
C. S. Sherrington *Santiago Ramón y Cajal 1852-1934* Obituary Notice of the Royal Society of London n. 4, 425-441, 1935
C. S. Sherrington *Scientific endeavour and inferiority complex* Nature 140, 617-619, 1937
P. Sterling *Microcircuitry of the retina* Annual Reviews of Neurosciences 6, 149-185, 1983
W. K. Stell *The morphological organization of the vertebrate retina* in M. G. F, Fuortes (ed.) *Physiology of Photoreceptors Organs*, pp. 11-213, Springer, Berlino, 1972
W. K. Stell *Horizontal cell axons and axon terminals in goldfish retina* Journal of Comparative Neurology 159, 473-502, 1975
F. Tartuferi *Sulla anatomia della retina* Archivio Scienze Mediche di Torino 11, 335-358, 1888
S. A. Thorpe, M. Glickstein Introduzione a *The Structure of the Retina*, C. Thomas, Springfield, 1972, edizione inglese de *La rétine des Vertebrés*, di Cajal
W. Waldeyer *1891 Über einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Centralnervensystems* Deutsche medicinische Wochenschrift vol.17 pp.1213-18; pp.1244-46; pp.1267-69; pp.1287-89; pp.1331-32; pp.1352-56, 1891