

# Santiago Ramón y Cajal, impulsor de la neurociència moderna

Gabriel Timoner

---

Timoner, G. (2016). Santiago Ramón y Cajal, impulsor de la neurociència moderna. *In*: Ginard, A.; Vicens, D. i Pons, G.X. (eds.). *Idees que van canviar el món*. Mon. Soc. Hist. Nat. Balears, 22; 233-254. SHNB – UIB. ISBN 978-84-608-9162-8.

*Disponible on-line a [shnb.org/SHN\\_monografies](http://shnb.org/SHN_monografies)*

**Resum:** El descobriment de la independència de les cèl·lules nervioses i tota la fonamentació de la teoria de la neurona, van fer de Ramón y Cajal l'impulsor de la neurociència a Espanya i al món.

De fet, la concessió del premi Nobel a Cajal, representa un fet de transcendència mundial, a nivell científic i popular; encara que el fet primordial per a les persones que ens hem dedicat a estudiar la figura científica de Cajal, és que els seus estudis van contribuir decisivament a crear l'atmosfera científica necessària pel naixement de la neurobiologia moderna, disciplina que dia a dia va adquirint protagonisme no només per les òbvies implicacions mèdiques i socials, sinó perquè també, com deia Cajal, conèixer el cervell és esbrinar la base material del pensament i de la voluntat, sorprendre a la història íntima de la vida amb el seu perpetu duel amb les energies exteriors.

A les properes dècades, la investigació del sistema nerviós, i en particular l'estudi de l'escorça cerebral és un dels grans reptes de la neurobiologia i per a la ciència espanyola és un orgull que fos Cajal qui va iniciar el coneixement de l'òrgan més misteriós i apassionant de l'ésser humà.

## CAJAL, INFANT

**S**antiago Ramón y Cajal va néixer el dia 1 de maig de 1852 a Petilla de Aragón, un petit poble enclavat a la província de Saragossa, encara que administrativament pertany a Navarra. A l'any 1209, Petilla de Aragón va ser entregat com a garantia de certs préstecs que el rei Sanç VII el Fort, de Navarra, li va fer a Pere II el Catòlic, rei d'Aragó. Quan el deute no va poder ser pagat, l'any 1231, Jaume I el Conqueridor, fill de Pere II, el va cedir definitivament a la corona de Navarra.

La vida en aquella Espanya profunda de mitjans del s. XIX era molt diferent a la d'avui. A manera d'exemple, a l'època en què va viure Cajal, d'acord amb el *Diccionario geográfico-estadístico-histórico de España y sus posesiones de Ultramar* de Pascual Madoz de 1849 (Calvo Roy, 1999), Petilla de Aragón tenia 98 cases i presó; 90 veïnats i 428 ànimes (nins i dones); era una zona de pins, faigs, roures i boixos, pobre en agricultura. El sou d'un mestre era de 1120 reals i el de la mestra, 295 reals; el d'un cirurgià de segona 3702 reals de billó (el preu d'un litre de vi o d'oli era de 2 a 3 reals).

Unes vegades cercant millorar la seva posició econòmica i altres per allotjar-se a casa dels seus avis, la família Ramón y Cajal anava canviant de poble de residència; així després de viure a Petilla, la seva infància també es va desenvolupar a altres llocs, com ara, Larrés, Luna, Valpalmas o Ayerbe.

Segons les paraules del seu germà Pedro, Santiago Ramón y Cajal era un nin d'intel·ligència precoç, voluntariós i original i d'una caparrudesa indomable, desaplicat i díscol. De la seva infància, destaquen tres fets que marcaren la seva vida (Calvo Roy, 1999):

- La caiguda d'un llamp a l'escola mentre resaven el Parenostre, que va deixar sense sentit al mestre alhora que fulminà al capellà, que intentava fer fugir la barrumbada tocant les campanes, la qual cosa espantà els nins que sortiren de l'escola polsosos i carregats d'olor a sofre (fèt que tal vegada provoqués que Ramón y Cajal fos laic).
- L'eclipsi de Sol del dia 18 de juliol de 1860, va significar per Cajal, en contraposició al caos de la barrumbada, l'ordre i la precisió mil·limètrica d'un fenomen natural descrit pels astrònoms. Per a Cajal, la ciència va ser un instrument de domini de previsió universal de la natura.
- La celebració organitzada per l'Ajuntament de Valpalmas de les victòries de l'exèrcit al Marroc. El 22 de març de 1860, les tropes dirigides per Prim vanceren les de Muley el Abbas i el 25 de març el General O'donnell va firmar la pau. Les celebracions viscudes per un nin de vuit anys despertaren el seu patriotisme, que es va convertir en un dels motors de la seva vida.

Una de les aficions del nin Santiago va ser el dibuix. El seu pare considerava que l'afició al dibuix era una pèrdua de temps i una despesa inútil. Santiago dibuixava a qualsevol full de paper que queia en les seves mans o sobre qualsevol tros de paret que trobava. Fins i tot, ell mateix es fabricava les pintures a partir de pols de rajola o posant els embolcalls de paper de fumar en remull o rascava la pintura de les parets. En algun moment, emperò, els seus dibuixos van ser descoberts pel seu pare que per sortir de dubtes va decidir consultar a un professional; l'expert elegit va ser el picapedrer que referia les parets de l'església. El judici va ser clar, «*Ni la figura manté les proporcions, ni el nin serà mai un artista!*» (Ramón y Cajal, 1952). Més endavant, aquesta afició juntament amb les seves habilitats manuals foren fonamentals en les seves investigacions. Què hauria passat si Cajal no hagués sabut dibuixar amb la seva pròpia mà, mirant i manejant el microscopi amb l'esquerra i dibuixant amb la dreta amb una precisió absoluta el que els seus ulls veien? (Ramón y Cajal, 1984).

## CAJAL I EL BATXILLERAT

El mes de setembre de 1861, el pare de Santiago, Justo Ramón, que ja havia decidit que el seu fill seria metge, va enviar-lo a una escola de Pares Escolapis de Jaca amb fama de domadors de nins complicats. I pareix ésser que l'escola tenia la fama ben guanyada. El professor de Llatí, un individu que avui acumularia denúncies per maltractaments infantils, li va donar pallisses, el va tancar a quartos obscurs i el va castigar a nombrosos dejunis. A Jaca, Cajal vivia a casa d'un germà de la seva mare; menjar escàs i repetitiu, disciplina fèrria i assignatures basades en la memòria i amb la pedagogia «*la letra con sangre entra*», convertiren la vida a Jaca en un suplici per a un nin de 9 anys, acostumat a viure a municipis petits i a anar pel carrer a fer entremaliadures amb els seus amics. Durant el primer estiu, després de la tortura escolàpia, se li va ocorre construir un canó que, amb l'ajuda dels seus amics, varen disparar contra la paret d'un hort al que obriren un forat considerable, pel qual va treure el cap el pagès damnificat, fet que va provocar que el Batlle d'Ayerbe, amb el permís del seu pare, l'empresonés.

Després de no poques aventures, considerant que l'ambient de l'escola dels Pares Escolapis no havia aconseguit el seu objectiu i que la salut de Cajal se n'havia ressentit, el pare de Cajal va decidir enviar-lo a l'Institut de Jaca on va acabar els seus estudis de Batxillerat. La fama de Santiago s'havia estès ja per a tota Osca, fins a tal punt, que la gent no volia saber-ne res d'ell, i espantaven a les filles amb les bravejades de l'adolescent Santiago; precisament una d'aquelles filles era Silveria Fañanás, que anys després acabaria casant-se amb Santiago (Calvo Roy, 1999).

## CAJAL I LA MEDICINA

A l'any 1869, Ramón y Cajal comença els estudis de medicina a l'escola de medicina de Saragossa. Un any després, el seu pare, Justo Ramón, va guanyar una oposició de metge a la beneficència provincial de Saragossa. A més, va ser nomenat professor interí de dissecció, per la qual cosa, durant els seus estudis a Saragossa (fins el 1873), Ramón y Cajal va ajudar al seu pare en la sala de disseccions de l'Hospital de Gràcia; de fet, el 1872, Ramón y Cajal va guanyar per oposició una plaça d'ajudant de dissector, la qual cosa l'obligava a realitzar preparacions anatòmiques. En aquella època el seu pare va valorar per primera vegada les habilitats de Cajal amb el dibuix.

L'any 1873, va guanyar per oposició una plaça de metge segon, que duia aparellat el grau de tinent de l'exèrcit. Fou destinat al regiment de Burgos, que en aquells moments estava destinat a Lleida, per combatre als Carlistes. El mes d'abril de 1874, va rebre l'ordre del trasllat a Cuba amb el grau de Capità per servir a la guerra contra la independència de l'illa. A Cuba li va tocar un dels pitjors destins que hi havia: la infermeria de Vista Hermosa perduda en mig de la manigua. Allà va compartir espai amb els 200 malalts de malària (en aquells moments no es coneixia que la malària estava produïda per un protozou transmès pel moscard *Anopheles*); la malaltia es transmetia a gran velocitat i Ramón y Cajal també en va ser afectat. Després d'un període de recuperació a Puerto Príncipe va ser destinat a la infermeria de San Isidro on Cajal va passar la pitjor etapa de la seva vida militar, ja que estava a les ordres d'un comandant corrupte que permetia que els cuiners aconseguissin beneficis econòmics a força de reduir les racions dels malats. Cajal es va rebel·lar contra aquella injustícia i això li va suposar pitjor tracte i aïllament per parts dels seus comandants. Com més temps passava més malalt estava i aconseguia subsistir a base de quinina, tanins i opi. Finalment, un general que va anar a revisar les instal·lacions en veure el lamentable estat de la infermeria de San Isidro i de Cajal en particular, va decidir-ne el desmantellament. Cajal va ingressar a l'Hospital de San Miguel i més tard a Puerto Príncipe on se li va diagnosticar paludisme, incompatible amb el servei militar i per tant li concediren la llicència. La vida no era com Cajal havia llegit abans d'anar a Cuba; en front del seu romanticisme guerrer es va trobar amb un exèrcit en el qual abundaven els lladres i els corruptes, enviats per polítics que desconeixien la situació real de la colònia espanyola.

Una vegada recuperat, encara que sempre li varen quedar seqüeles de la malaltia, va decidir preparar-se el doctorat per dedicar-se a la carrera docent. L'any 1875, va aconseguir un plaça d'ajudant interí d'anatomia pràctica a l'Escola de Medicina de Saragossa i l'any 1877 va ser nomenat professor auxiliar interí, càrrec que sumat al de practicant a l'Hospital de Gràcia i amb els guanys obtinguts de donar algunes lliçons de repàs li van permetre anar tirant.

## EL DOCTORAT

L'obtenció del grau de doctor en medicina exigia superar tres assignatures: Història de la Medicina, Anàlisi Químic i Histologia Normal i Patològica. Per preparar les assignatures es va matricular per lliure. Quan va anar a Madrid a presentar-se als exàmens (Calvo Roy, 1999) va comprovar que a l'assignatura de Química s'exigia molt menys del que ell havia preparat i que el text del programa de Història de la Medicina no es corresponia amb el que es demanava realment en els exàmens sinó que era el text de l'examinador. A Histologia, en canvi, el professor sí que s'atenia al programa; aquest professor, Aureliano Maestre de San Juan, catedràtic d'Histologia de la Universitat Central de Madrid, va tenir una importància capital en la formació científica de Cajal.

El discurs que va exposar davant el tribunal (l'equivalent a la defensa de la tesi doctoral) el va fer sobre la *Patogènia de la inflamació*, tema al qual dedicaria tres anys després la seva primera publicació científica. El juliol de 1877 es doctorà amb un aprovat.

### *Influència de Maestre de San Juan*

Durant aquella estada a Madrid, la histologia li va cridar força l'atenció i va aprofitar per visitar el laboratori de Maestre de San Juan, fundador de la Societat Histològica Espanyola; el professor Maestre de San Juan i el seu deixeble Leopoldo López García li varen mostrar algunes preparacions microscòpiques. Quan va tornar a Saragossa va comprar-se un microscopi *Verik* amb tots els seus accessoris i els tractats bàsics d'histologia i d'anatomia, i d'investigació microscòpica i es va subscriure a dues revistes: *Journal de micrographie* (francesa) i *The quarterly Microscopical Science* (anglesa).

## LES PRIMERES PUBLICACIONS

A la primavera de 1878, es varen convocar oposicions a les càtedres d'Anatomia Descriptiva i General de Granada i Saragossa que no va guanyar. Mentrestant, continuava familiaritzant-se amb la utilització del microscopi a la vegada que continuava preparant futures convocatòries. També va aconseguir els llibres que no havia pogut estudiar per a la primera oposició a càtedra a la que es va presentar, especialment, el *Manual Tècnic d'Histologia* de Louis-Antoine Ranvier, històleg francès (1835-1922), que va contribuir a que la histologia passés a ser una ciència experimental i no només descriptiva.

Després d'uns mesos malalt (segons Cajal per tuberculosi, encara que alguns biògrafs opinen que es probable que no fos tuberculosi, ja que si va emmalaltir pel febrer o març no podia haver-se recuperat a l'octubre (Duran y

Alonso, 1983)), Ramón y Cajal es va incorporar a una plaça de metge al poble de Castejón de Valdecasa, i abans de complir cinc mesos va prendre dues decisions transcendents: la primera, abandonar la plaça de metge de Castejón de Valdejasa i no acceptar la de Corella i la segona, casar-se.

El 18 de març de 1879, va guanyar per oposició la plaça de director del Museu Anatòmic de Saragossa i dia 19 de juliol de 1879 es va casar amb Silveria Fañanás García.

L'any 1880, va publicar el seu primer treball científic, *Investigaciones experimentales sobre la génesis inflamatoria* i el 1881, el seu segon treball, *Observaciones microscópicas sobre las terminaciones nerviosas de los músculos voluntarios de la rana*, que segons el propi Cajal van ser dos treballs bastant fluïdos però que li proporcionaren nous coneixements sobre altres científics i sobre tècniques histològiques (Ramón y Cajal, 1984). El 1883, va fer néixer el Dr. Bacteria, *alter ego* de Cajal, nom amb el qual signava articles de divulgació científica que es publicaven a la revista *La Clínica* de Saragossa, baix l'epígraf genèric de *Las maravillas de la histología* i que posteriorment també es publicarien a *La Crónica Médica* de València.

## CAJAL, CATEDRÀTIC D'ANATOMIA DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

L'any 1883 va guanyar per oposició la càtedra d'Anatomia de la Universitat de València i el mes de gener de 1884 en prengué possessió. La vida a València va suposar un canvi important per a Cajal. Guanyada la tranquil·litat econòmica, va organitzar la seva vida entre la càtedra, l'Ateneu Valencià i el Casino d'Agricultura, on es trobava amb els seus amics per mantenir tertúlies. Va decidir que el sou que guanyava com a catedràtic (3500 pessetes a l'any) el dedicaria a les despeses de la casa i a la manutenció de la família (administrades per la seva dona) i que la resta d'ingressos, com ara, classes particulars a alumnes del doctorat, els dedicaria al seu laboratori microgràfic. De fet una de les compres que ell mateix destaca en les seves memòries és un micròtom de *Reichert* (fins a les hores utilitzava una navalla de barber per fer els talls de les preparacions). Entre les activitats d'oci, destaca la creació del *Gaster-club*, una reunió d'amics que sortia al camp els diumenges en el que no es podia parlar ni de política, ni de religió ni de filosofia, segons els estatuts del club redactats pel mateix Cajal.

Degut a la epidèmia del còlera que tant de mal va fer a Espanya (1885) abandonà temporalment les seves investigacions microgràfiques per dedicar-se a l'estudi del *Bacillus comma*. La Diputació Provincial de Saragossa el va designar per estudiar l'epidèmia i per emetre un informe sobre la seva profilaxi. En una etapa de crisi de desenvolupament de la medicina, es debatia sobre la forma més eficaç de fer front a l'epidèmia. Els metges més vells es decantaven per utilitzar mesures higièniques i administrar làudanum i els més

joves, els que miraven pels microscopis, asseguraven que el causant de la malaltia era el *Bacillus comma*, descrit per Robert Koch (1843-1910) uns mesos abans. En aquest escenari va comparèixer Jaume Ferran (1852-1929), bacteriòleg i expert en el còlera (havia treballat a Marsella on hi havia hagut una altra epidèmia). Jaume Ferran va realitzar a València una vacunació sistèmica. Cajal va desenvolupar una variant, que és la base de l'actual vacunació. La diferència radicava en que Ferran inoculava bacils vius, i a Cajal se li va ocórrer inocular bacils morts. Aquest descobriment es atribuït als bacteriòlegs americans Salmon i Smith que el publicaren a 1886, però el descobriment que els bacils morts estimulen la producció d'anticossos és sens dubte de Cajal (Cannon, 1951). A finals de setembre de 1885 publica una extensa monografia titulada *Estudios sobre el microbio virgula del cólera y las inoculaciones profilácticas*. La Diputació de Saragossa, en agraïment al treball realitzat, va regalar a Cajal un microscopi Zeiss amb els objectius més moderns del mercat mundial; es demana Cajal si no hagués estat millor per al seu benestar econòmic haver cedit a l'imperi de la moda, referint-se a la microbiologia, però segons les seves pròpies paraules: «*movido por mis tendencias y sobre todo por motivos de índole económica (la histología es ciencia modesta y barata), escogí al fin la discreta senda histológica, la de los goces tranquilos*» (Ramón y Cajal, 1984).

Durant la seva estada a València, Ramón y Cajal va trobar temps per dedicar-se a investigacions sobre fenòmens hipnòtics i fins i tot, va constituir un comitè d'investigacions psicològiques. Va arribar a muntar una consulta a casa seva per atendre a diferents tipus de malalts, encara que les seves pròpies paraules no ens deixen lloc a dubtes: «*bastaba que yo asistiera a una sesión de adivinación, de sugestión mental, comunicación con los espíritus, posesión demoníaca, etc., para que a la luz de más sencilla crítica, se disiparan cual humo todas las propiedades maravillosas de los médiums o de las histéricas zahories. Lo admirable de aquellas sesiones no eran los sujetos, sino la increíble ingenuidad de los asistentes*» (Ramón y Cajal, 1934). Vivint a Barcelona (1889) va publicar un treball sobre l'atenuació dels dolors del part, com a conseqüència d'una investigació feta sobre la seva dona embarassada.

Quant als seus treballs d'investigació a la seva etapa valenciana, destaquem que l'any 1884 va començar a publicar en fascicles el *Manual de Histologia normal y técnica micrográfica*. Aquest manual es va completar l'any 1889 i en una segona edició de 1893. En aquest treball es pot observar l'evolució de la percepció histològica de Cajal, des de les influències inicials de Maestre de San Juan fins a les més modernes de les seves publicacions estrangeres.

Aprofitant la primera ocasió que se li va presentar va publicar dues obres a l'estranger, concretament a la revista mensual *Internationale Monatsschrift für Anatomie und Physiologie*, en les quals analitzava l'estructura de les cèl·lules epitelials i per altra banda, la textura de la fibra muscular dels insectes.

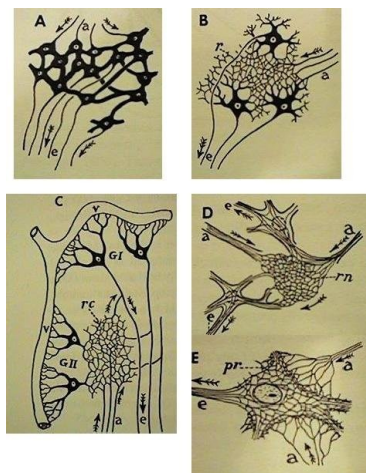
Durant aquestes exploracions sistemàtiques sobre anatomia microscòpia li va arribar el torn al sistema nerviós. Luis Simarro (1851-1921), psiquiatra i neuròleg de València, a l'any 1887, li mostrà preparacions fetes amb el mètode del cromat de plata, i cridà l'atenció de Cajal vers la feina de Camilo Golgi, sobre l'estructura de la substància gris.

## SITUACIÓ DELS CONEIXEMENTS CIENTÍFICS

- **La teoria cel·lular:** el 1858, Virchow amb l'expressió *Omnis cellula ex cellula* (tota cèl·lula prové d'una altra cèl·lula) completa la teoria cel·lular de Schleiden i Schwann. La teoria cel·lular va ser confirmada a tota la matèria viva excepte al sistema nerviós. La culminació de la teoria cel·lular arriba amb l'obra de Ramón y Cajal, que estableix que el sistema nerviós no constitueix una excepció a la teoria cel·lular ja que també està format per cèl·lules. A tota la seva obra, Cajal qualifica la teoria cel·lular com a constituent de la veritat primordial de la histologia.
- **La histologia del sistema nerviós:** a finals del s. XIX la histologia del sistema nerviós es trobava en els seus inicis. Les metodologies utilitzades per a la investigació histològica resultaven inapropiades per a l'estudi del teixit nerviós. Bàsicament, faltaven procediments d'impregnació que permetessin discriminar bé les estructures. El sistema nerviós va ser el camp on es va dirimir l'existència o no de connexions citoplasmàtiques entre les cèl·lules. I es donaven dues condicions per això, la complexitat estructural i la funció transmissora de l'impuls nerviós que feia que fos necessari un contacte entre cèl·lules. El clima intel·lectual del s. XIX va nodrir el concepte d'anastomosis citoplasmàtiques entre les diferents cèl·lules nervioses, aquesta és la base de la teoria reticular de connexió entre les neurones. A la figura 1 es poden observar alguns models teòrics que s'utilitzaven per intentar explicar la forma en què les cèl·lules nervioses es podien connectar mitjançant continuïtats citoplasmàtiques. Joseph von Gerlach (1820-1896) va ser el primer en reclamar haver vist una fina estructura reticular formant una xarxa d'anastomosi entre les dendrites de les neurones (Jacobson, 1993). Va ser Camilo Golgi (1843-1926) qui va mostrar per primera vegada que les dendrites de les neurones acabaven lliurement sense connexions. Golgi va proposar, a més, que les dendrites finalitzaven en els vasos sanguinis, pensant que d'aquesta forma tindrien una funció nutritiva. Golgi va proposar que les connexions entre les neurones es realitzava entre els seus axons formant el que va anomenar *reticola nervosa diffusa* (Fig. 2). Les teories reticularistes van ser progressivament abandonades quan es va demostrar que les



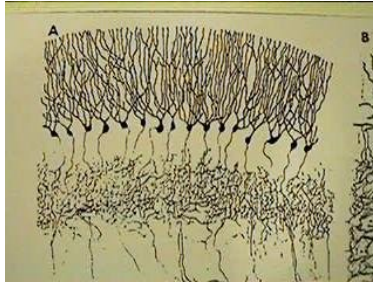
neurones estan separades per sinapsi, no travessades per neurofibril·les i que les neurofibril·les no entren en els terminals sinàptics. Un fet important en aquesta línia va ser la del treball d'Otto F. K. Deiters (1834-1863) qui va definir la constitució bàsica de la cèl·lula nerviosa com a integrada per un cos cel·lular que conté el nucli i dos tipus d'expansions, les protoplàsmiques (dendrites) i els axons. El 1886, Wilhelm His (1831-1904) exposa de forma clara la concepció que les cèl·lules nervioses interactuen per contigüitat, anticipant-se a la idea de Sherrington (1857-1952) de sinapsi; i August Forel (1848-1931), exposa que no observa cap procés d'anastomosi entre les cèl·lules nervioses. Cajal, entre el maig de 1888 i l'octubre de 1889, va fixar les bases de la investigació sobre la histologia del sistema nerviós amb la publicació de 18 monografies i notes a la *Revista trimestral de Histologia normal y patológica* i a la *Gaceta Médica Catalana* en les que exposa els resultats obtinguts en les seves investigacions i aporta les proves que recolzarien la doctrina de la neurona sobre la morfologia i les connexions de les cèl·lules nervioses en la substància gris.



**Figura 1.** Models teòrics per a intentar explicar com les cèl·lules nervioses es podrien connectar mitjançant continuïtats citoplasmàtiques. **A:** Schroeder van der Kolk (1859). **B:** Gerlach (1865) i Deiters (1865). **C:** Golgi (1891, 1907). **D:** Apathy (1897). **E:** Bethe (1900, 1904) i Nissl (1903). a) axó aferent. e) axó eferent. GI) neurona tipus I de Golgi. GII) neurona tipus II de Golgi. r) xarxa de dendrites. rc) xarxa d'axons col·laterals. m) xarxa extracel·lular continua amb neurofibril·les intracel·lulars. pr) xarxa pericel·lular connectada amb la xarxa de neurofibril·les intracel·lulars. v) vas sanguini. (*Foundations of Neuroscience*. Jacobson, 1993, pàg 172).

## UNA IDEA SENZILLA

Després de conèixer el mètode de Golgi, Ramón y Cajal es va dedicar a aplicar-ho en nombroses preparacions histològiques del sistema nerviós de diferents espècies. Els primers resultats no el van convèncer. En aquest moment, una idea senzilla però genial va resultar ser determinant per a les seves investigacions histològiques: aplicar el mètode de Golgi a animals més simples o a les fases primeres de l'evolució ontogènica, en les quals el sistema nerviós ofereix una organització simplificada. Aquesta idea, juntament amb la seva capacitat d'anàlisi i amb la seva capacitat de millorar les metodologies (procediment de la doble impregnació), la seva intel·ligència i constància, li oferiria al final un lloc important a la història de la ciència.



**Figura 2.** Representació de Golgi de la seva hipotètica *reticula nervosa diffusa*. Golgi (1907). Xarxa formada pels axons col·laterals. (*Foundations of Neuroscience*, Jacobson, 1993, pàg. 211).

## CAJAL, CATEDRÀTIC D'HISTOLOGIA I HISTOQUÍMICA NORMALS I D'ANATOMIA PATOLÒGICA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA

El 1888, Cajal arriba a Barcelona, ciutat amb mig milió d'habitants i en ple desenvolupament econòmic, en bona mesura per l'exposició universal que se celebraria aquell mateix any. Al claustre que s'incorporaria Cajal, es respirava una mentalitat experimentalista. Ens trobam amb un Cajal a la seva plenitud de potencial creador, en un claustre estimulant i amb un bon laboratori. En aquest ambient es cristal·litzarien els descobriments en torn al sistema nerviós, i en conseqüència, va tenir lloc un canvi profund en les concepcions sobre la histologia del sistema nerviós del moment. Tal com ens conta el propi Cajal «*y llegó el año 1888, mi año cumbre, mi año de fortuna*» (Ramón y Cajal, 1984).

Durant la seva estada a Barcelona es publicaren les investigacions més importants de Ramón y Cajal. Desbordat per la quantitat de treballs i per la seva impaciència per donar a conèixer els resultats, decideix publicar pel seu compte la *Revista trimestral de Histología normal y patológica*. Cajal descriu per primera vegada en dos treballs, *Estructura de los centros nerviosos de las aves* (1 de maig de 1888) i *Sobre las fibras nerviosas de la capa molecular del cerebelo* (1 d'agost de 1888), la forma de terminació de les fibres nervioses: «cada célula nerviosa es un cantón absolutamente autónomo» (De Castro, 1981). Dels treballs i investigacions realitzats per Cajal en diversos tipus de cèl·lules nervioses, va extreure 4 lleis que posteriorment serien ratificades en diferents investigacions i amb noves metodologies d'impregnació:

- 1) *Las ramificaciones colaterales y terminales de todo cilindro-eje acaban en la sustancia gris, no mediante red difusa, según defendían Gerlach y Golgi con la mayoría de los neurólogos, sino mediante arborizaciones libres, dispuestas en variedad de formas (cestas o nidos pericelulares, ramas trepadoras, etc.*
- 2) *Estas ramificaciones se aplican íntimamente al cuerpo y dendritas de las células nerviosas, estableciéndose un contacto o articulación entre el protoplasma receptor y los últimos ramúsculos axónicos.*

*De las referidas Leyes Anatómicas despréndese dos corolarios fisiológicos:*

- 3) *Puesto que el cuerpo y dendritas de las neuronas se aplican estrechamente a las últimas raicillas de los cilindro-eyes, es preciso admitir que el soma y las expansiones protoplásmicas participan en la cadena de conducción, es decir, que reciben y propagan el impulso nervioso, contrariamente a la opinión de Golgi, para quien dichos segmentos celulares desempeñan un papel meramente nutritivo.*
- 4) *Excluida la continuidad sustancial entre célula y célula, se impone la opinión de que el impulso nervioso se transmite por contacto, como en las articulaciones de los conductores eléctricos, o por una suerte de inducción, como en los carretes de igual nombre.*

## EL CONGRÉS DE LA SOCIETAT ANATÒMICA ALEMANYA

Les publicacions de Cajal no tenien repercussió a l'estranger; els treballs que arribaven a les mans de Cajal o no el citaven o ho feien de passada sense concedir-li una atenció especial a les seves opinions (Ramón y Cajal, 1984). Decideix acudir al congrés de la Societat Anatòmica Alemanya (Berlín, 1889) per a donar a conèixer allà les seves investigacions i mostrar les seves

preparacions directament. En el congrés fou rebut en cortesia encara que xocà la presència d'un investigador espanyol. Cajal es trobava allà envoltat dels històlegs més importants del moment, que no li dedicaven cap atenció. Cajal portava les proves que demostraven que la teoria reticular estava equivocada, les proves que donarien lloc a una nova concepció de la neurociència. Com que ningú no s'acostava a mirar per l'ocular del seu microscopi, Ramón y Cajal es va dirigir cap a Rudolph Albert von Kölliker (1817-1905), històleg de Suïssa, professor de la Universitat Alemanya de Würzburg i autoritat histològica del moment; segons conten, Cajal va agafar el braç de Kölliker de forma amable però enèrgica i el va conduir al seu microscopi; primer va posar una preparació, i després un altre i un altre..., fins que, quan varen ser conscients de la importància del que mostraven aquelles preparacions, Cajal fou felicitat de manera calorosa i sincera: *«los resultados obtenidos por usted son tan bellos que pienso emprender inmediatamente, ajustándome a la técnica de usted, una serie de trabajos de confirmación. Le he descubierto a usted y deseo divulgar en Alemania mi descubrimiento»*, li va dir Kölliker a Cajal en un dinar que va tenir lloc després de la sessió del congrés (Ramón y Cajal, 1984).

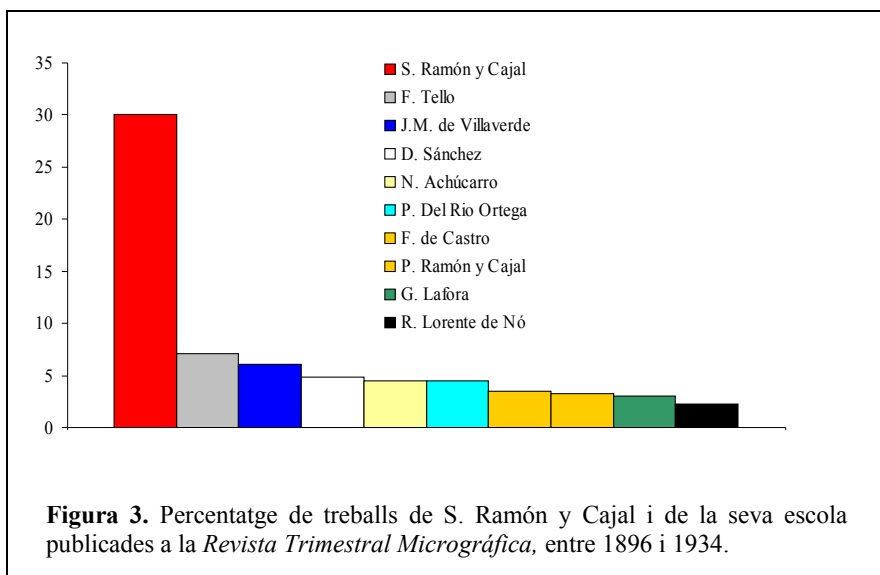
## CAJAL, CATEDRÀTIC D'HISTOLOGIA NORMAL, HISTOQUÍMICA I ANATOMIA PATOLÒGICA DE LA UNIVERSITAT DE MADRID

Durant la primavera de 1892, Cajal arriba a Madrid com a Catedràtic de la Universitat Central (a la vacant deixada per Maestre de San Juan), la qual cosa a l'Espanya del moment era incrementar les possibilitats d'investigació i prestigi personal. En els primers temps a Madrid, ens trobam amb un Cajal en ganes de formar-se, i que, per tant, freqüenta centres d'intel·lectualitat, llegeix sense aturar, filosofia, evolucionisme, història, dret, etc. A més de donar les classes a la Universitat i assistir a les tertúlies de la *Peña del café Suizo*, segueix treballant amb un ritme frenètic (el seu ritme habitual). Es dedicà amb bona mesura a comprovar que la teoria neuronal era certa i es podia comprovar a totes les cèl·lules nervioses.

El mes de febrer de 1894, rep la invitació de *The Royal Society* de Londres per donar la conferència coneguda com a la *Croonian Lecture*. Abans de la conferència, Cajal va viatjar a Cambridge per esser investit *Doctor Honoris Causa*. La conferència de Cajal, en la qual va donar a conèixer el més important dels seus descobriments sobre la morfologia i connexió de les cèl·lules nervioses, va ser un èxit rotund.

El 1896, comença l'edició de la *Revista Trimestral Microgràfica*. Les causes per les quals Cajal es decideix a editar una nova revista les trobam a dos punts fonamentals: la necessitat que tenia per publicar ràpidament, sense la demora d'espera necessària a qualsevol altra revista, i com una font d'estímul de la feina dels seus deixebles (De Castro, 1981). Des de l'inici de la

publicació, la revista trimestral microgràfica es va convertir en el principal mitjà amb el qual Ramón y Cajal va donar a conèixer la seva labor d'investigació personal i la de la seva escola histològica (López-Piñero, 1988). A la figura 3 es representa el percentatge de publicacions de Ramón y Cajal i de la seva escola aparegudes a la *Revista Trimestral Microgràfica* (1896-1934) (Timoner, 2006). Va aparèixer fins el 1901, data en la que va ser continuada per la revista *Trabajos de Laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid*, que s'edità amb pressupost oficial a partir de la fundació del centre que duu aquest mateix nom per acord del Consell de Ministres, després de l'entusiasme que va provocar la concessió a Cajal del premi Moscou (1900).

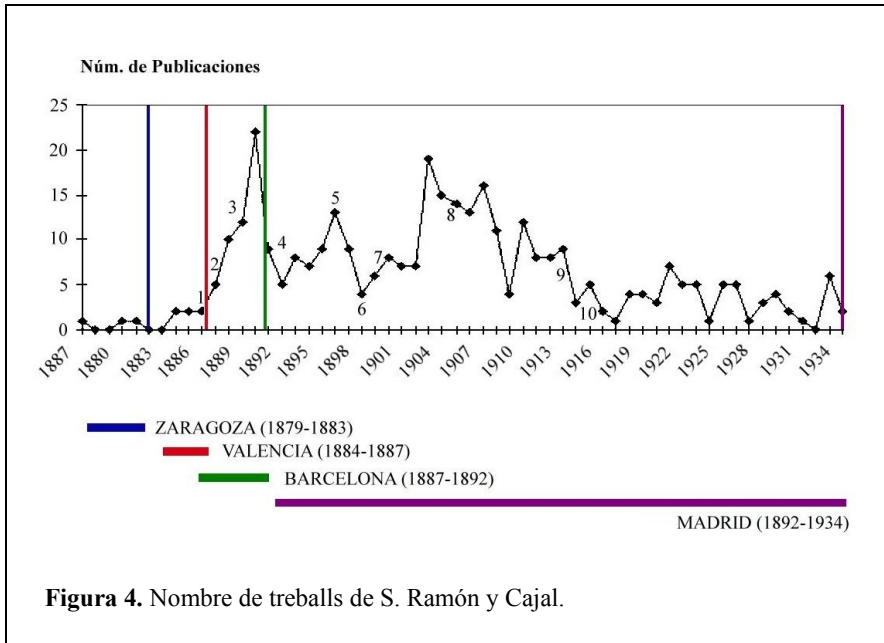


## CAJAL, NOBEL 1906

Dia 25 d'octubre de 1906, Cajal va rebre un telegrama en el qual se li comunicava que l'Acadèmia de Ciències d'Estocolm li concedia el premi Nobel en la secció de Fisiologia i Medicina. El premi se li va concedir *ex aequo* juntament amb Camilo Golgi. Des del principi, Cajal va tractar de tenir la mínima publicitat possible, però tal com ell escriuria: «*ante la perspectiva de felicitaciones, mensajes, homenajes, banquetes y demás sobaduras, tan honrosas como molestas, hice los primeros días heroicos esfuerzos por ocultar el suceso. Vanas fueron mis cautelas. Poco después, la prensa vocinglera lo divulgó a los cuatro vientos. Y no hubo más remedio que subirse en peana y convertirse en foco de las miradas de todos*» (Ramón y Cajal, 1981).

## APROXIMACIÓ BIBLIOMÈTRICA A L'OBRA DE SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

De l'anàlisi de les publicacions de Ramón y Cajal a partir de l'obra de Pérez de Tudela (1983) *Publicaciones del prof. Dr. Santiago Ramón y Cajal existentes en los fondos de la biblioteca del Instituto de Neurobiología Santiago Ramón y Cajal* i de l'obra de Cajal (1984) *Historia de mi labor científica*, es desprèn la magnitud de la seva obra. Foren comptabilitzades més de 350 publicacions distribuïdes en 58 anys, entre les quals es troben 61 manuals d'histologia, anatomia patològica, autobiografies, etc., i 284 corresponen a treballs monogràfics, que per la seva extensió i contingut es podrien catalogar com a llibres (Fig. 4), del que resulta una mitjana de 6 publicacions anuals.



La representació del número de publicacions de cada any, ens permet situar alguns esdeveniments que inflüiren en la feina de Cajal (Timoner, 2006):

- 1886, comença les investigacions del sistema nerviós que conduiran a la doctrina de la neurona.
- 1887, Luis Simarro li ensenya el mètode de Golgi.
- 1889, es comencen a conèixer els seus treballs a l'estranger (congrés de Berlín).

- 1891, comença la preparació de les oposicions de Madrid.
- 1896, ressorgiment de la teoria reticular. Inicia noves investigacions per defensar la teoria neuronal. Comença l'edició de la *Revista Trimestral Microgràfica*.
- 1898, guerra colonial.
- 1900, director de l'Institut Nacional d'Higiene.
- 1903, Congrés Internacional de Medicina de Madrid. Luis Simarro li ensenya un nou mètode de tinció de les neurofibril·les.
- 1912, període dedicat a les investigacions metodològiques.
- 1914, primera guerra mundial.

## VALORACIÓ DE L'IMPACTE DE L'OBRA DE SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL A LA SEGONA MEITAT DEL SEGLE XX

L'avaluació de l'impacte de l'obra de Cajal en la segona meitat del s. XX, es basa en la quantificació del nombre de cites bibliogràfiques que han rebut les obres de Ramón y Cajal, Camilo Golgi i Charles Scott Sherrington des de l'any 1945 fins a l'any 1994, a partir de l'indicador bibliomètric SCISEARCH (*Science Citation Index - Current Contents*).

La importància que els indicadors bibliomètrics tenen en l'avaluació científica és considerable, si es tracta d'avaluar una activitat científica experimental (López-Piñero y Terrada, 1992). El SCISEARCH és la principal base de dades interdisciplinària que inclou les cites bibliogràfiques. De les revistes que serveixen de fonts al *Science Citation Index* (SCI) un 43,4% correspon als EEUU, el 16,7% a Gran Bretanya i la resta a l'ex-Unió Soviètica, Japó, França, Itàlia i Espanya.

Per altra banda, hem de tenir en compte que el principal problema del SCI és la seva cobertura (Nederhof, 1988), ja que inclou una relació de revistes que no és una mostra aleatòria de les revistes de tot el món.

Amb la finalitat de comparar objectivament les dades obtingudes de l'estudi de les cites bibliogràfiques de Ramón y Cajal, es van realitzar de forma paral·lela la quantificació i estudi del nombre de cites bibliogràfiques de les publicacions de Golgi i Sherrington durant el mateix període. Per a l'elecció d'aquests dos científics com a punt de referència per a valorar l'impacte de l'obra de Cajal hem tingut en compte dos punts de similitud: primer, el fet que els tres científics fossin contemporanis; i, segon, que els tres científics es dediquessin a l'estudi del sistema nerviós. A més a més, els tres científics foren guardonats pel seu treball amb el premi Nobel de Fisiologia i Medicina: Ramón y Cajal i Camilo Golgi l'any 1906, i Charles Scott Sherrington l'any 1932.

Durant el període estudiat (1945-1994) l'obra de Camilo Golgi ha rebut un total de 737 cites bibliogràfiques (Taula 1), del que resulta una mitjana de 14,7 cites anuals. Quan comparem el nombre de cites anuals que han rebut les

publicacions de Golgi amb la mitjana de cites bibliogràfiques per autor del SCI, observem que quasi tots els anys estudiats, les obres de Golgi reben un major nombre de cites que la mitjana, i en molts casos aquest nombre duplica o triplica els valors mitjans. Per tant, podem afirmar que els treballs de Camilo Golgi han tingut una repercussió important en la ciència de la segona meitat del s. XX.

	Total de cites bibliogràfiques	Mitjana anual de cites bibliogràfiques (1945-1994)
<b>Camilo Golgi</b>	737	14,7
<b>C.Scott Sherrington</b>	5146	102,9
<b>S. Ramón y Cajal</b>	14 729	294,6

**Taula 1.** Número de cites bibliogràfiques de Golgi, Sherrington i Cajal rebudes entre 1945 i 1994.

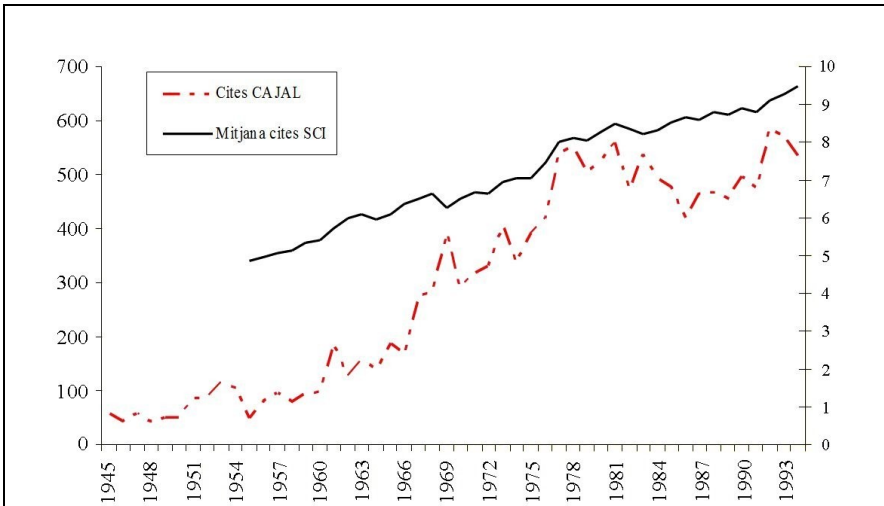
Per altra banda, el conjunt de publicacions de Charles Scott Sherrington ha rebut un total de 5146 cites bibliogràfiques, és a dir, una mitjana de 102,9 cites per any (Taula 1). De la comparació amb la mitjana de nombre de cites per autor i any del SCI, resulta que les publicacions de Sherrington han rebut un nombre de cites bibliogràfiques sempre molt superior a la mitjana, amb valors que la multipliquen per 10. Així, també en el cas de Sherrington, podem afirmar que la seva obra ha tingut una àmplia repercussió en la ciència de la segona meitat del s. XX, i segons els nostres resultats un paper de molt més impacte que l'obra de Golgi, ja que les xifres relatives al nombre de cites bibliogràfiques rebudes són molt superiors.

Seguint amb el mateix procediment utilitzat amb els autors anteriors, hem realitzat l'estudi bibliomètric de l'obra de Ramón y Cajal. Les publicacions de Ramón y Cajal reben un total de 14 749 cites durant el període comprés entre 1945 i 1994, és a dir, una mitjana de 294,6 cites anuals (Taula 1). Quan comparem el nombre de cites bibliogràfiques de Ramón y Cajal amb la mitjana de cites per autor del SCI (Fig. 5), resulta que les publicacions de Cajal superen de forma extraordinària i durant tots els anys en què s'han estudiat els valors mitjans del SCI, fins arribar, en alguns casos, a multiplicar-los per 60 (observar la doble escala utilitzada).

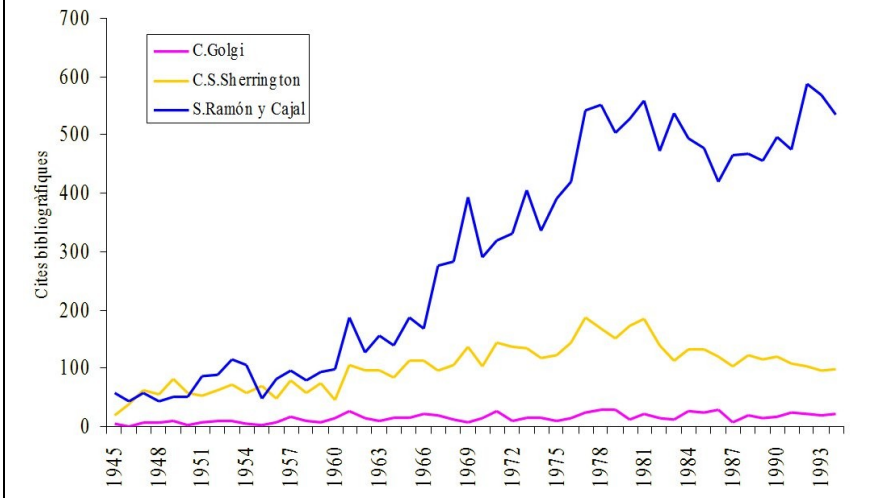
Per tant, si hem afirmat que tant l'obra de Golgi com la de Sherrington han causat una repercussió important en la ciència de la segona meitat del s. XX, molt més gran ha estat l'impacte dels treballs de Ramón y Cajal: el



nombre de cites bibliogràfiques de Cajal, multiplica per 20 les cites bibliogràfiques que rep l'obra de Golgi, i quasi triplica las de Sherrington.



**Figura 5.** Comparació del número de cites bibliogràfiques de S. Ramón y Cajal amb la mitjana de cites per autor del SCI.



**Figura 6.** Comparació del número de cites bibliogràfiques de S. Ramón y Cajal, C. S. Sherrington i C. Golgi rebudes entre 1945 i 1994.

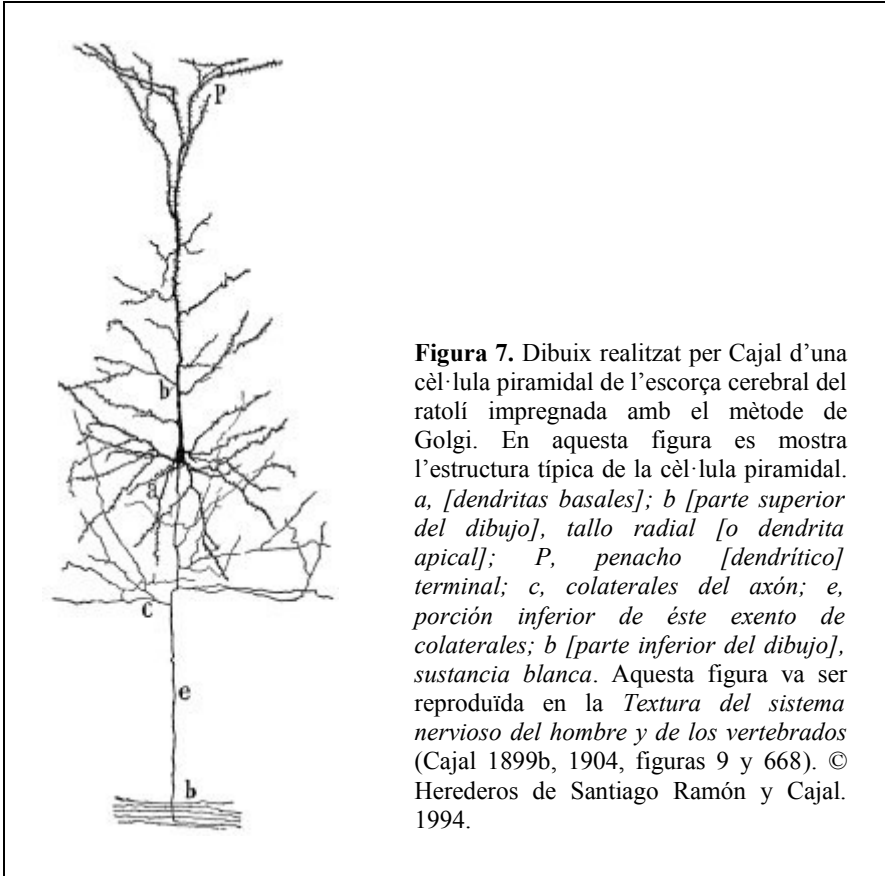
Finalment, a la figura 6 es representen el nombre total de cites bibliogràfiques rebudes pel tres científics, demostrant-se una vegada més, les diferències existents entre Santiago Ramón y Cajal, Camilo Golgi i Charles Scott Sherrington. A més a més, s'observa que la diferència comença a ser significativa a partir dels anys 60. Aquest fet pot tenir la seva explicació en el desenvolupament de noves tècniques histològiques, principalment la invenció del microscopi electrònic. Una dècada després de la seva invenció (Palay, 1956) el microscopi electrònic donà consistència a una gran varietat de morfologies sinàptiques descrites amb el microscopi òptic, proporcionant una impressionant confirmació de la Teoria de la Neurona, enunciada i defensada per Santiago Ramón y Cajal.

## INFLUÈNCIA DELS ESTUDIS DE CAJAL EN L'ACTUALITAT

L'estudi de les cèl·lules piramidals, («*las mariposas del alma*» com tan bellament les denominava Cajal) les neurones més típiques i abundants de l'escorça cerebral, constitueix un bon exemple de la influència de l'obra científica de Cajal en els estudis actuals.

Cajal va atorgar una importància extraordinària a les cèl·lules piramidals, o com sovint les descrivia «*las nobles y enigmáticas células del pensamiento*», suggerint que representen els principals components dels circuits sinàptics de l'escorça cerebral. Actualment sabem que les cèl·lules piramidals constitueixen la principal font de sinapsis excitadores corticals i que són les úniques cèl·lules de projecció de l'escorça, és a dir, que la informació que es processada en una determinada zona de l'escorça surt d'aquesta a través dels axons de les cèl·lules piramidals cap a altres àrees corticals o centres nerviosos subcorticals. A més, són elements clau en l'organització columnar de l'escorça cerebral i en el mecanisme global de la percepció sensorial, que és el fenomen mitjançant el qual el cervell integra la informació de diferents àrees corticals i produeix una percepció, unificada, contínua i coherent (De Felipe, 2007). Aquestes característiques fan que l'estudi de les cèl·lules piramidals sigui del màxim interès en l'actualitat. Les espines dendrítiques de les cèl·lules piramidals representen un component crucial en l'estructura i funció d'aquestes cèl·lules, i una de les principals línies d'investigació actuals. Cajal l'any 1888, en el seu primer article que va utilitzar el mètode de Golgi per estudiar el cerebel de les aus, va descriure per primera vegada l'existència de les espines dendrítiques (Fig. 7).

Posteriorment, va descriure les espines dendrítiques també a l'escorça cerebral. Cajal va proposar que les espines servien per connectar els axons amb les dendrites i que representaven un aspecte morfològic fonamental i que, probablement amb el temps, es demostraria que tenen funcions fisiològiques. Durant cert temps, alguns autors de prestigi, com ara, Golgi i Kölliker, consideraven que les espines eren artefactes produïts per la tinció, i de fet, en els dibuixos de dendrites d'aquests autors, aquestes apareixen llises.



**Figura 7.** Dibuix realitzat per Cajal d'una cèl·lula piramidal de l'escorça cerebral del ratolí impregnada amb el mètode de Golgi. En aquesta figura es mostra l'estructura típica de la cèl·lula piramidal. *a*, [dendritas basales]; *b* [parte superior del dibujo], tallo radial [o dendrita apical]; *P*, penacho [dendrítico] terminal; *c*, colaterales del axón; *e*, porción inferior de éste exento de colaterales; *b* [parte inferior del dibujo], sustancia blanca. Aquesta figura va ser reproduïda en la *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados* (Cajal 1899b, 1904, figuras 9 y 668). © Herederos de Santiago Ramón y Cajal. 1994.

En els cinquanta anys posteriors als estudis de Cajal, les espines dendrítiques van romandre oblidades fins a la introducció del microscopi electrònic i la publicació d'articles sobre la plasticitat de les espines dendrítiques i la relació amb els processos d'aprenentatge, memòria i deficiències mentals. Estudis moderns han posat de manifest que existeixen canvis significatius en la morfologia i forma de les espines dendrítiques en les modificacions conductuals induïdes per l'estrès, malnutrició, hipòxia, consum de drogues, alcohol, etc. Els canvis en el nombre d'espines dendrítiques suposen modificacions en el número de sinapsis i els canvis en la morfologia de les espines suggereixen modificacions funcionals dels mecanismes de processament de la informació a nivell de l'espina. Per exemple, diversos estudis demostren que el volum del cap de l'espina és directament proporcional al nombre de receptors postsinàptics, al nombre de vesícules presinàptiques ancorades a la membrana i a la quantitat de neurotransmissor disponible per esser alliberat; i que la grandària del cap de l'espina i el coll són factors que influeixen en l'intercanvi bioquímic entre l'espina i el tall dendrític (De Felipe, 2007).

Algunes de les principals preguntes de la neurociència són: Quin és el substrat neuronal que fa a l'home ésser humà? Què té d'especial el neocòrtex humà, que el diferencia de les altres espècies? Cajal, en el seu llibre *Recuerdos de mi vida* (Cajal, 1981) ja es fa la mateixa pregunta: «...*el lenguaje articulado, la capacidad de abstracción, la aptitud de forjar conceptos y, en fin, el arte de inventar instrumentos ingeniosos ¿no parece anunciar la existencia de resortes originales, de algo, en fin cualitativamente nuevo y justificativo de la nobleza psicológica del Homo sapiens?*».

Cajal en nombroses ocasions parlava de la major complexitat de l'arborització dendrítica de les cèl·lules piramidals en el cervell humà. Aquestes idees romangueren oblidades fins a la introducció de noves tècniques. Per exemple, fa uns anys es va desenvolupar una tècnica per a l'anàlisi microanatòmic de les cèl·lules piramidals que consisteix en la injecció intracel·lular amb agents químics com el *Lucifer Yellow*. Utilitzant aquesta tècnica s'ha demostrat que hi ha diferències molt significatives entre àrees corticals i espècies; per exemple, s'ha observat que les cèl·lules piramidals de l'escorça prefrontal humana presenten un 72% més d'espines dendrítiques que la del macaco.

En relació a la plasticitat del sistema nerviós, Cajal mantenia que l'arquitectura cortical no era una estructura fixa, de tal forma que els processos mentals podrien estar relacionats amb la plasticitat dels circuits neuronals. La cosa més sorprenent és que les seves hipòtesis tenen un indiscutible sabor modern (De Felipe, 2006), ja que dècades més tard es va demostrar en animals d'experimentació exposats a ambients enriquits (gàbia més grossa amb objectes per jugar i explorar) que augmentaven les ramificacions dendrítiques i la densitat de les espines en l'escorça cerebral; en la mateixa direcció s'ha demostrat que a major nivell educatiu de les persones, major complexitat dels arbres dendrítics.

## CONCLUSIÓ

Ramón y Cajal va concebre la neurona com a la unitat fonamental de la funció del sistema nerviós i sense capacitat de divisió. Els corpuscles satèl·lits (glia) actuarien com a cèl·lules auxiliars amb funcions fonamentals en el balanç material i energètic de l'encèfal. Concebí l'impuls nerviós com a un esdeveniment elèctric, i avançà el concepte de transmissió química. Ramón y Cajal, descrigué correctament moltes propietats del protoplasma, l'existència de les espines dendrítiques i avançà el paral·lelisme existent entre els diferents tipus de neurones i les funcions especialitzades. Cajal aportà moltes proves evolutives per a explicar les causes de l'estructura cerebral, cercant els seus orígens en invertebrats i en embrions. Ramón y Cajal desitjava conèixer les propietats estructurals del cervell humà indagant en estats simplificats del mateix. En aquest sentit, la utilització de l'anomenat mètode ontogènic o embriològic (recorre als embrions i animals inferiors per a realitzar les

investigacions amb l'objectiu de simplificar la complexitat del sistema nerviós) fou una de les claus del seu èxit. Amb la utilització d'aquests models avançà en les investigacions sobre els processos degeneratius i regeneratius del sistema nerviós, i interpretà correctament la incapacitat de la medulla espinal de regenerar-se després d'una secció.

L'impacte de l'obra de Ramón y Cajal en la ciència de la segona meitat del s. XX és excepcional. Sempre tenint en compte les característiques del *Science Citation Index*, resulta que les investigacions i els descobriments de Cajal ocupen un lloc important en el desenvolupament de la ciència. Encara que ja ha passat més d'un segle des de l'enunciat de les bases de la teoria de la neurona (1888), algunes de les seves publicacions se segueixen citant de la mateixa forma des de l'any 1945.

Santiago Ramón y Cajal s'ha de considerar com un dels més grans descobridors de les propietats i funcions del sistema nerviós; descobriments i metodologies que encara avui en dia mantenen la seva vigència. Hem de considerar a Cajal com un gran treballador de la ciència, un personatge molt a tenir en compte en la Història de la Ciència.

Per acabar unes paraules de Santiago Ramón y Cajal: «*El jardín de la neurología brinda al investigador espectáculos cautivadores y emociones artísticas incomparables. En él hallaron, al fin, mis instintos estéticos plena satisfacción...la admiración ingenua de la forma celular constituía uno de mis placeres más gratos, porque, aun desde el punto de vista plástico, encierra el tejido nervioso innumerables bellezas*».

I unes de Juan Ramón Jiménez (1942): «*no conozco cabeza tan nuestra como la suya...Lo he visto, una vez, en un tranvía, una tarde de lluvia larga, total y ciega, ponerse en la melena plateada las gafas de leer, olvidarse, reclinarse contra el cristal, y seguir así, mirando, en ocio lleno, dejado y melancólico, su infinito*».

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Calvo Roy, A. (1999). *Cajal, triunfar a toda costa*. Alianza Editorial.
- Cannon, D. F. (1951). *Vida de Santiago Ramón y Cajal, explorador del cerebro humano*. Gandesa. México.
- De Castro, F. (1981). *Cajal y la escuela neurológica española*. Universidad Complutense de Madrid.
- De Felipe, J. (2007). *Cajal y la neurociencia del s. XXI*. En: De Felipe, J.; Markram, H. y Wagensberg, J. (Coordinadores) *Paisajes Neuronales: Homenaje a Santiago Ramón y Cajal*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas e Instituto Cervantes. Madrid. 41-97.
- Duran, G. y Alonso, F. (1983). *Cajal. (Vol. I) Vida y Obra. (Vol. II) Escritos inéditos*. Ed. Científico-Médica, Barcelona. 1016 pp.

- Jacobson, M. (1993). *Foundations of Neuroscience*. Plenum Press. New York and London.
- López-Piñero, J. M. (1988). *Cajal*. Biblioteca Salvat de Grandes Biografías. Barcelona.
- López-Piñero, J.M. y Terrada, M.L. (1992). *Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica. (I) Usos y abusos de la bibliometría*. Med. Clin. (Barc); 98: 64-68. *(II) La comunicación científica en las distintas áreas de las ciencias médicas*. Med. Clin. (Barc); 98: 101-106. *(III) Los indicadores de producción, circulación y dispersión, consumo de la información y repercusión*. Med. Clin. (Barc); 98: 142-148. *(IV) La aplicación de los indicadores*. Med. Clin. (Barc); 98: 384-388.
- Nederhof, A. J. (1988). *The validity and reliability of evaluation of scholarly performance*. Van Raan AFJ ed. Handbook of quantitative studies of science and technology. Amsterdam-Nord Holland: 193-228.
- Palay, S. L. (1956). *Synapses in the Central Nervous System*. J. Biophys. Biochem. Cytol., 2, Supple: 193-202.
- Pérez de Tudela, M. A. (1983). *Publicaciones del prof. Dr. Santiago Ramón y Cajal existentes en los fondos de la biblioteca del Instituto de Neurobiología Santiago Ramón y Cajal*. Trabajos del Instituto Cajal, t. LXXIV, fasc. 1º, 3º, Madrid.
- Ramón y Cajal, S. (1934). *El mundo visto a los ochenta años. Impresiones de un arteriosclerótico*. Tipografía artística Alameda. Madrid.
- Ramón y Cajal, S. (1952). *Mi infancia y juventud*. Buenos Aires, Espasa-Calpe.
- Ramón y Cajal, S. (1981). *Recuerdos de mi vida: historia de mi labor científica*. Alianza Universidad, Madrid.
- Ramón y Cajal, S. (1984). *Cajal, artista*. Capítulo de *Paisajes Neuronales. Homenaje a Santiago Ramón y Cajal, 2007*. CSIC, Madrid. (Discurso presentado en 1984 en el Ateneo de Madrid con el título *Coloquio sobre Ramón y Cajal en el 50º aniversario de su fallecimiento*).
- Timoner, G. (2006). *La revista trimestral micrográfica y la doctrina de la neurona*. Institución Fernando el Católico. Colección Estudios. Zaragoza.