

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Economia e utilità. Ramón y Cajal tra istologia e filosofia

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/1711778> since 2019-09-15T10:32:50Z

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

Economia e utilità

Ramón y Cajal tra istologia e filosofia

di Germana Pareti

1. I dubbi di Cajal

Nel 1909 usciva il primo volume dell'*Histologie du système nerveux*, traduzione francese della *Textura del Sistema Nervioso del Hombre e de los Vertebrados* (1899-1904) di Santiago Ramón y Cajal, il neuroistologo spagnolo premio Nobel nel 1906. Tradotta dal medico francese Léon Azoulay, buon amico di Cajal e, a suo dire, «uomo brillante», era un'edizione rivista e aggiornata, arricchita di nuove parti e disegni sulle scoperte più recenti, al punto da esser ancor oggi considerata l'edizione standard di riferimento¹. Nel quinto capitolo dedicato alla morfologia e alle connessioni neuronali, Cajal esponeva il principio della polarizzazione dinamica, da lui enunciato nel 1891, secondo il quale l'impulso nervoso segue un percorso unidirezionale: dai dendriti, deputati alla ricezione del segnale nervoso, verso il corpo del neurone, mentre gli assoni lo incanalano in uscita fino alle terminazioni per poi trasmetterlo tramite le giunzioni sinaptiche ad altri neuroni. Un paragrafo di quel capitolo era dedicato alla «legge d'economia di spazio, tempo e sostanza». Qui Cajal si interrogava sulla «diversità» manifesta nelle cellule nervose: diversità nella posizione del soma, nel punto ove si dipartono gli assoni, nelle direzioni che prendono le ramificazioni dendritiche ecc., domandandosi quale ne fosse la causa. Si trattava forse di un effetto capriccioso del caso, e pertanto di una cosa insignificante, o si era in presenza di un meccanismo perfettamente regolato, con uno scopo preciso e vantaggioso per l'intero organismo? In tutta franchezza Cajal ammetteva che «gli costava» riconoscere che quelle precise localizzazioni fossero il risultato «banale» di meccanismi evolutivi. Per quanto l'evoluzione embrionale possa spiegare come, attraverso determinate serie di cam-

¹ F. Valverde, *Presentation*, in S. Ramón y Cajal, *Texture of the Nervous System of Man and the Vertebrates*, a cura di P. Pasik e T. Pasik, Wien, Springer, 1999, vol. I, p. XIII.

biamenti, avvengano nell'adulto certe disposizioni morfologiche, tuttavia non rivela il *fine* per il quale si producono quelle disposizioni, che tra l'altro esistono soltanto in taluni strati della materia grigia². Questo era per Cajal un limite inammissibile, poiché non poteva sussistere alcun dubbio sul fatto che – dal punto di vista istologico – quelle disposizioni morfologiche sembrassero «dover obbedire a regole precise e a un fine utilitaristico»³.

Ma quali erano queste regole e quale il fine? Invano lo scienziato li aveva cercati. Anzi, certe disposizioni del soma e dell'assone parevano opporsi nettamente alla legge di polarizzazione dinamica al punto da sembrare svantaggiose per l'organismo, giacché potevano costituire un ritardo o un ostacolo ai fini della propagazione dell'impulso nervoso. Cajal era arrivato alla conclusione che tutte le disposizioni e le conformazioni del neurone e delle sue parti sono adattamenti morfologici regolati da *leggi di economia*: di spazio, di tempo e di sostanza. Queste sono le vere «cause finali» delle variazioni di forma dei neuroni, e si tratta di leggi generali, che non riguardano soltanto le disposizioni e la forma delle cellule nervose, ma anche la morfologia degli organi nervosi, specialmente nelle loro variazioni macroscopiche.

2. Le leggi di economia

La prima legge che, secondo Cajal, «comanda» sul punto d'origine e sul percorso degli assoni è di «economia del tempo», e per dimostrarlo si serviva del passaggio che, nel corso dell'evoluzione, era avvenuto dalla bipolarità all'unipolarità, una metamorfosi solo in apparenza paradossale e regressiva. Con questa trasformazione, da tortuoso, il tragitto diventava rettilineo, e Cajal ricorreva all'istologia comparata, mettendo a confronto gli schemi della conduzione sensitiva nei gangli del rachide di un pesce, la razza, e di un mammifero (gatto). Nel primo animale, la forma bipolare delle cellule dei neuroni sensitivi obbliga le espansioni a «strisciare» tra le moltissime cellule addirittura «stipate» nel corpo del pesce, compiendo un tragitto sinuoso, ben più lungo di un  corso rettilineo. Nel mammifero, invece, i corpi cellulari sono  ati alla periferia, lasciando spazio ai conduttori sensitivi, i quali appaiono disposti in fasci rettilinei in maniera tale da permettere una conduzione più breve e rapida verso il midollo, evitando la curva che sarebbe loro imposta dalla forma arrotondata del ganglio. In questo caso la natura sembra aver

² S. Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*, Paris, Maloine, 1909, p. 138.

³ *Ibidem*, p. 139.

prescelto sopra ogni cosa il «vantaggio della rapidità», sacrificando l'economia della materia a quella temporale (cioè aggiungendo un conduttore a prima vista superfluo qual è il peduncolo all'origine della biforcazione della fibra).

Cajal aveva raccolto prove a favore dell'economia del tempo nel corso di numerosissime osservazioni su invertebrati (molluschi, crostacei, insetti), sulle fibre rettilinee della sostanza bianca del cervello ecc., e persino l'asse longitudinale del cervello rivelava essere il cammino più diretto dalla corteccia cerebrale fino al bulbo e al midollo. Si era convinto che, per la sua grande «utilità primordiale», l'unipolarità fosse una conquista ottenuta progressivamente nel corso del tempo, perfezionata con la selezione naturale e forse grazie all'azione di altri fattori evolutivi ancora sconosciuti, come dimostrava il fatto che all'epoca anche certi pesci stavano «passando» dalla bipolarità all'unipolarità. Inoltre, la legge della polarizzazione *assipeta* consentiva di scoprire le cause di taluni fenomeni altrimenti inspiegabili, per esempio, il motivo per il quale in determinate cellule l'assone prende l'avvio dall'alto di un prolungamento protoplasmatico. Questi fatti si spiegavano con la legge di «economia della materia», che rivelava il risparmio di sostanza protoplasmatica, e quindi l'eliminazione di un inutile tragitto a carico sia dell'assone stesso sia dei dendriti. Nel caso delle cellule «a bastone ricurvo» (le cellule fusate verticali, *células de cayado*) dei lobi ottici dei rettili non occorre che l'eccitazione luminosa passi per il corpo cellulare; essa ingranerà immediatamente nel cilindrasse, per distribuirsi nelle ramificazioni collaterali fino alle fibre profonde. Dai disegni tratti dalle ricerche di suo fratello Pedro (anch'egli medico e istologo), si notava che, originando il cilindrasse dal dendrite invece che dal corpo cellulare, era eliminata una parte del tragitto, con un risparmio di tempo per le correnti provenienti dalla parte superiore della cellula, e lo stesso accadeva negli uccelli⁴. Ulteriori conferme derivavano da cellule del midollo, delle «protuberanze» del cervello, dai granuli del cervelletto, che mettevano in evidenza il fatto che, laddove l'appendice dendritica è ascendente, l'assone ha origine dalla parte superiore del dendrite, mentre nasce dalla parte superiore del soma nel caso in cui le espansioni dendritiche siano orizzontali o discendenti. L'aspetto interessante era che l'assone non poteva mai emergere da una ramificazione dendritica *al di là* di un certo punto: un limite, determinato dalla necessità di lasciar «libero» un segmento del dendrite in funzione della conduzione *assipeta* e del suo ruolo di recettore. Altrimenti, sempre in ossequio alla legge del risparmio della sostanza, non si giustificherebbe come mai l'assone non nasca all'estremo limite di queste ramificazioni, le

⁴ *Ibidem*, p. 144, fig. 7.

quali – a loro volta – si dispongono secondo la legge dell'economia, al fine di dirigere le loro appendici nel modo più diretto possibile per entrare in contatto con le arborizzazioni terminali dell'assone. Addirittura, in certi casi, le cellule diventano unipolari per favorire la «partenza» delle appendici protoplasmatiche dal lato in cui vi è la minor distanza rispetto alle ramificazioni assonali. Si trattava di strategie utili per accorciare diametri, spessore, distanze, anche se non sempre il percorso è rettilineo, perché in molti casi le ramificazioni debbono farsi strada tra i capillari nella sostanza bianca o aprirsi un varco tra i filamenti di altri neuroni nella materia grigia.

Ultimo il principio del risparmio «spaziale»: in qualsiasi centro nervoso cellule e prolungamenti si dispongono in modo tale da occupare il minor spazio possibile. A tal fine, la natura fa ricorso a un processo «tanto semplice quanto ingegnoso»⁵, alloggiando i corpi cellulari (la parte più voluminosa della cellula) nelle zone più povere di espansioni di protoplasma e di ramificazioni terminali. Si ottiene così una disposizione stratificata, che dimostra come nel cervello, nel cervelletto, nei lobi ottici e nella retina la legge dell'economia dello spazio venga rispettata in modo rigoroso. E allorquando, in una specie animale, accade che il numero degli elementi sia aumentato considerevolmente, la natura adotta un altro stratagemma: i nuovi corpi cellulari sono fatti migrare negli strati adiacenti, al di sopra o al di sotto quelli di origine.

Cajal trovava conferme nei lavori di Michael von Lenhossék, un istologo e anatomista di origine ungherese, che dopo aver insegnato in alcune università tedesche era tornato a Budapest. Negli ultimi decenni dell'Ottocento, Lenhossék si era imposto all'attenzione della comunità dei fisiologi come uno tra i più attenti studiosi del processo di crescita (*Wachstumssprozesse*) embrionale dei neuroni, tant'è che nell'agosto del 1890 era stato invitato a presentare i suoi preparati con embrioni di pollo e uccelli nel corso di una sessione «microscopista» al X congresso medico internazionale di Berlino. Verso la fine del secolo, Lenhossék e Cajal avrebbero più volte incrociato il proprio percorso di ricerca, come testimoniano i loro studi sul neurosviluppo prenatale. Già al termine del convegno del 1890, Cajal era intervenuto su questo argomento con un articolo sulla «Gaceta sanitaria de Barcelona», pubblicato in forma più ampia nell'«Anatomischer Anzeiger» dell'ottobre e novembre di quello stesso anno⁶. La questione del processo formativo embrionale delle

⁵ *Ibidem*, p. 147.

⁶ S. Ramón y Cajal, *Notas anatómicas. I. Sobre la aparición de las expansiones celulares en la médula embrionaria*, in «Gaceta Sanitaria de Barcelona», 2, 1890, n. 12, pp. 413-419; Id., *A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet*, in «Anatomischer Anzeiger», 5, 1890, nn. 21-22, pp. 609-613 e 631-639, ripubblicato in Id., *Études sur la neurogénèse de quelques vertébrés*, Madrid, Tipografía artística, 1929, pp. 1-13.

cellule nervose, in particolare di come nelle prime fasi della crescita i neuroni si allungano in una serie di prolungamenti indifferenziati per cercare il «contatto» con altri neuroni, era l'altra faccia del problema dell'economia che le cellule si trovano a dover affrontare nel corso del loro sviluppo filo e ontogenetico. In questo ambito Lenhossék aveva condotto importanti indagini istologiche sulla retina dei cefalopodi, pubblicate in un lunghissimo articolo del 1896 ammirato dallo stesso Cajal⁷. Le osservazioni del fisiologo ungherese dovettero sembrargli così significative, che Cajal le additò come prova dell'utilità della legge di economia dello spazio per interpretare correttamente la natura. Enunciato in corsivo, quel principio mostrava come l'esigenza del risparmio avesse così grande influenza sulla forma e lo sviluppo della cellula:

In ogni cellula, la forma e la posizione del soma sono indifferenti, poiché variano secondo le esigenze della legge di economia dello spazio; per riconoscere la natura di un neurone contano soprattutto la posizione e le connessioni delle sue ramificazioni assinali e dendritiche: è questo l'unico criterio sicuro, poiché nelle cellule di uno stesso tipo queste ultime caratteristiche sono le sole che permangono identiche⁸.

3. Economia e polarizzazione dinamica

Che le leggi dell'economia rivestissero per Cajal un ruolo fondamentale nell'istologia, si evince dalla sua garbata polemica contro coloro i quali, pur avendole riconosciute, ne trascuravano l'importanza. Tra questi, gli italiani Eugenio Tanzi e il suo allievo Ernesto Lugaro, i neurologi-psichiatri che intorno agli anni Venti del Novecento avrebbero pubblicato insieme un trattato sulle malattie nervose e mentali destinato a diventare una pietra miliare della nascente psichiatria. Il primo, recensendo le *Leyes de la morfología y dinamismo de las células nerviosas*, osservava che la legge di polarizzazione dinamica non vale per tutti i neuroni, avendo per alcuni «un valore puramente ipotetico», e anzi che «urta contro molte difficoltà»⁹. Il problema era rappresentato proprio da quei neuroni descritti sopra, nei quali il cilindrase parte non dal corpo cellulare, ma da un dendrite. Cajal aveva addirittura mutato la sua formula originaria in una variante: la direzione costante della corrente nervosa da *cellulipeta* diventava *assipeta* nei dendriti, e non più *cellulifuga* bensì *dendrifuga* nei prolungamenti neuronali. Così veniva estromesso il corpo cellulare. A giudizio di Tanzi, invece, andava conservato il modello

⁷ M. von Lenhossék, *Histologische Untersuchungen am Sehlappen der Cephalopoden*, in «Archiv für mikroskopische Anatomie», 47, 1896, pp. 45-120.

⁸ S. Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux*, cit., pp. 148-149.

⁹ E. Tanzi, (recensione a) S. Ramón y Cajal, *Leyes de la morfología y dinamismo de las células nerviosas*, in «Rivista di Patologia nervosa e mentale», 2, 1897, pp. 131-133, p. 132.

originario della legge di polarizzazione, che al corpo cellulare manteneva il «diritto di pedaggio» su tutte le correnti nervose. Invece Cajal invocava le leggi dell'economia di tempo e di materia proprio per spiegare l'esclusione del passaggio dal soma. Secondo Tanzi, invece, quel vantaggio «si riduce a ben poco»: il risparmio «di un terzo o un quarto» cui Cajal alludeva, non si riferiva all'intero neurone, bensì soltanto al «piccolissimo» tratto situato tra il corpo cellulare e l'inizio del prolungamento.

Ben più corposa l'argomentazione di Lugaro (all'epoca aiuto di Tanzi nella Clinica psichiatrica di Firenze) il quale, ai tentativi di riformulazione della legge di polarizzazione dinamica attuati dai suoi proponenti, Cajal e il neuroanatomista Arthur van Gehuchten, replicava con un'intera comunicazione originale di una decina di pagine¹⁰. Lugaro intendeva dimostrare che, se pure il «prolungamento nervoso» in molte specie animali non nasce dal corpo cellulare bensì da un prolungamento protoplasmatico, non occorre per questo modificare la formula della polarizzazione dinamica. Il «problema» era proprio quel prolungamento protoplasmatico interposto tra il soma e l'assone, da trattare o come una semplice espansione del soma o come una porzione avente la duplice natura di ricettore e conduttore prima che l'assone diventi un vero e proprio prolungamento nervoso. Lugaro faceva notare che, pur senza coinvolgere il corpo cellulare nella trasmissione delle correnti, nonostante l'innegabile risparmio di sostanza protoplasmatica, l'economia temporale era minima, e tale da non doverle attribuire «alcun valore biologico»¹¹. Difatti il tragitto risultava abbreviato solo di pochi millimetri: ammettendo la velocità di conduzione calcolata da Helmholtz nel nervo sciatico della rana in poco più di 27 metri al secondo, si scopriva che per ogni millimetro risparmiato, l'economia temporale era talmente insignificante (di 1/27250 di secondo) da non rivestire alcuna importanza nel corso dell'evoluzione. E anche ammettendola, l'economia di tempo era procurata dalle onde della corrente nervosa provenienti dal solo dendrite da cui nasce il cilindrase, non dagli altri prolungamenti dendritici. Infine, questa origine «extravagante» dell'assone da un dendrite, in un luogo distante dal corpo cellulare, era una caratteristica soprattutto delle specie inferiori nella scala gerarchica del mondo animale, e tra i vertebrati si trovava soltanto nei batraci e nei rettili.

È chiaro che Lugaro guardasse con diffidenza all'impostazione di Cajal, che tendeva a ridurre l'importanza del ruolo del soma, declassato da «centro d'azione» a mero «punto di convergenza», un semplice prolungamento ricettore, ingrossato per la presenza del nucleo,

¹⁰ E. Lugaro, *A proposito di alcune varianti alla formula della «polarizzazione dinamica»*, in «*Monitore zoologico italiano*», 8, 1897, pp. 79-90.

¹¹ *Ibidem*, p. 82.

il quale, per esigenze di risparmio, era situato laddove non manca lo spazio e dove «intralcia meno i rapporti nervoso-protoplasmatici»¹². L'errore di tutte le dottrine di modificazione della polarizzazione dinamica (e finanche di quella originaria) derivava, secondo Lugaro, dall'idea di considerare il neurone «come un semplice anello di una catena più o meno complessa»¹³ e di dare più importanza alla fisiologia che non alla morfologia della cellula nervosa. Che Lugaro non fosse convinto della validità della legge di polarizzazione dinamica è dimostrato dalla dicotomia da lui introdotta a proposito dei due diversi modi di conduzione sottesi ai processi psichici sintetici e analitici: mentre le sintesi nervose avverrebbero nel soma «procedendo» dai dendriti verso l'assone, per i processi analitici vale la conduzione inversa. Ammetteva quindi nelle più elevate sedi dell'attività mentale la possibilità di un'inversione delle correnti funzionali, determinata «dai rapporti reciproci intercellulari degli elementi fibrillari» di assone e dendriti¹⁴.

Senza insistere su quelle che persino un grande neuroscienziato nostrano, sincero ammiratore di Tanzi e Lugaro, ha definito come «previsioni [...] bizzarre o platealmente erronee» del neurologo palermitano¹⁵, vale invece la pena di soffermarsi sulla replica di Cajal, per il quale i due italiani non accettavano il ruolo delle leggi di economia «come cause teleologiche di certe disposizioni morfologiche dei neuroni»¹⁶. Ammettendo la legge di economia della materia, credevano di poter negare quella temporale, perché – a loro dire – quelle distanze «risparmiate» sarebbero «insignificanti», un «vantaggio minimo» per la velocità di conduzione delle correnti nervose. Certamente quel profitto era povera cosa, ma nella natura anche l'infinitamente piccolo ha la sua importanza: la natura ha creato l'insieme partendo dall'infinitamente piccolo ed è logico che le sue economie si realizzino su una scala altrettanto infinitesima. Inoltre la legge di economia non si applica mai al singolo neurone, ma proprio alla lunga catena di cellule nervose stigmatizzata da Lugaro. Se le cellule sono tra loro «dinamicamente» legate, allora l'economia dell'insieme è «lungi dall'essere trascurabile». Nel caso della materia, la somma delle frazioni di milligrammo risparmiate laddove il cilindrase nasce non dal corpo, bensì più in alto da un'appendice protoplasmatica, avrà quantomeno «il suo valore», un valore di cui la natura si è «realmente preoccupata» tant'è vero che i granuli cerebellari di *tutti* i vertebrati presentano questa caratteristica.

¹² *Ibidem*, p. 86.

¹³ *Ibidem*, p. 88.

¹⁴ *Ibidem*, pp. 89-90.

¹⁵ G. Berlucchi, *History of Neuroscience: Ernesto Lugaro, IBRO History of Neuroscience*, 2002, <http://ibro.info/wp-content/uploads/2012/12/Lugaro-Ernesto.pdf>. Accessed: 3.7.2018.

¹⁶ S. Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux*, cit., p. 149.

Infine, il risparmio temporale sarà ben maggiore di quanto non faccia presumere la velocità di circa 28 metri al secondo che i fisiologi attribuiscono alla propagazione dell'onda nervosa, la cui velocità era minore nei centri di sostanza grigia, laddove vigono «disposizioni economiche d'emergenza» degli assoni. Cajal concludeva la sua arringa, dispensando un precetto epistemologico di sapore vagamente kuh-niano: il modo migliore di confutare una teoria è di sostituirla con un'altra che spieghi una quantità ancora maggiore di fatti in modo più naturale e soddisfacente. Un risultato ben lungi dalle critiche di Tanzi e Lugaro, i quali non avevano affatto modificato l'impianto delle disposizioni morfologiche, sulle quali era fondata la teoria della polarizzazione assipeta. L'evoluzione agisce sulla produzione di quelle forme e l'istogenesi è in grado di spiegare come una conformazione «venga a essere quella che è»; purtroppo in nessun modo si potrà gettar luce sul motivo *utilitaristico*, sulla causa teleologica che ha fatto sì che «i meccanismi dell'evoluzione embrionale si mettessero al servizio del nuovo particolare anatomico»¹⁷. In una nota conclusiva di intonazione «filosofica» precisava che i termini «fine», «disegno» e «perfezionamento» da lui impiegati erano semplici espressioni consacrate dall'uso. A suo giudizio difatti:

non esiste alcuna direzione intenzionale, nessun piano preconcepito nell'evoluzione della natura; ma solo variazioni, adattamenti che sono prevalsi in ragione della loro utilità nella lotta per l'esistenza. Di conseguenze, le leggi economiche espone nel presente capitolo indicano semplicemente le modalità, le direzioni prese dalle variazioni utili all'animale nel corso dell'evoluzione filetica.

4. Cajal e la filosofia

Nelle pagine autobiografiche dedicate alle letture che contribuirono alla sua formazione, Cajal ricorda il periodo in cui a Saragozza aveva ripreso gli studi filosofici, abbandonandosi a vere e proprie «piroette dialettiche». L'affanno verso i massimi problemi – anima, dio, sostanza, vita – lo aveva spinto a leggere le opere metafisiche reperite nella biblioteca universitaria per poter disporre di argomentazioni con le quali intendeva soprattutto stupire gli amici. Ammetteva che si trattasse di una «frivola curiosità» che lo portò ad affrontare, pur senza sempre capirlo, il pensiero di Berkeley, Hume, Fichte e Kant¹⁸. Affascinato dalle tesi radicali e categoriche, era rimasto impressionato dall'idealismo assoluto e, davanti ai suoi compagni sconcertati, si divertiva a confutare l'esistenza del mondo esterno, il

¹⁷ *Ibidem*, p. 150.

¹⁸ S. Ramón y Cajal, *Recuerdos de mi vida* (1917), Madrid, Aguilar, 1961⁴, p. 207; trad. ingl. *Recollections of my Life* (1989), Cambridge (MA), MIT Press, 1991², p. 194.

noumeno kantiano, per arrivare a sostenere che l'io (anzi, il *suo* io) era l'unica realtà assoluta e positiva. L'impossibilità di una conoscenza assoluta del mondo esterno fu un'idea che Cajal mantenne fino alla fine, se ancora nell'*Histologie* affermava che la conoscenza ha un limite invalicabile, e che l'essenza della materia ci sfuggirà sempre:

[...] poiché non abbiamo alcun organo nervoso per percepire la materia in sé, cioè la sostanza, il noumeno di Kant, e tutto ciò di cui non sappiamo né sapremo mai, sono gli effetti che le vibrazioni, gli urti di questa materia, producono sul nostro cervello per mezzo dei sensi¹⁹.

Non veniva meno però la sua fiducia nel processo di accrescimento e perfezionamento dell'apparato cerebrale: col passare del tempo l'imperfezione sarebbe diminuita e la natura diventata più conoscibile. Queste convinzioni derivavano dall'impostazione evoluzionistica che Cajal aveva abbracciato dopo qualche primitiva esitazione. A quei tempi, fisica e storia naturale erano le sue materie preferite, benché fosse letteralmente terrorizzato dalla nomenclatura e dalle classificazioni del mondo animale e vegetale²⁰. Ma l'atteggiamento nello studio della biologia era destinato a mutare con la lettura delle opere di Lamarck, Spencer, Huxley e Darwin. «Gustose ed eleganti», ancorché «sovente inaccettabili o esagerate», dovettero apparirgli invece le fantasiose elucubrazioni di Haeckel sull'ipotesi biogenica. Eppure l'opera di Haeckel aveva fatto non pochi proseliti nella Spagna degli anni Settanta dell'Ottocento, in quanto, ancor più delle idee di Darwin, consentiva di estendere l'impostazione evoluzionistica anche alle scienze sociali, un'applicazione che stava a cuore ai positivisti spagnoli²¹. Dal canto suo Cajal confessava di aver finto animosità e disprezzo nei confronti sia degli evoluzionisti sia dei materialisti tedeschi quali Vogt, Moleschott e Büchner, per apparire conforme alle posizioni dei cattolici predominanti. Quell'iniziale reticenza, tra l'altro, gli aveva impedito di abbracciare il modello dell'anatomia comparata di Karl Gegenbaur (il cui «Morphologisches Jahrbuch» aveva costituito invece un testo-chiave per il neuroistologo-patologo Luis Simarro) e di far tesoro delle conoscenze derivate dalla morfologia comparata per lo studio delle omologie. A ogni modo, gli anni Settanta furono per Cajal un periodo di intensa attività di «pazienza e perseveranza», grazie alla quale si perfezionò nella tecnica istologica studiando il manuale di Ranvier e ampliando le conoscenze embriologiche e l'anatomia descrittiva, generale e comparata. A tal fine si era rivelata indispensabile la letteratura scientifica tedesca, alla quale

¹⁹ S. Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux*, cit., p. 19.

²⁰ S. Ramón y Cajal, *Recuerdos*, cit., p. 173; *Recollections*, cit., p. 158.

²¹ T.F. Glick, *Spain*, in *The Comparative Reception of Darwinism*, a cura di T.F. Glick, Chicago-London, Chicago University Press, 1988, pp. 307-445, spec. pp. 316-317.

si era accostato, avendo imparato a tradurre dal tedesco verso la fine di quel decennio²².

Si è commentato che il suo approccio all'istologia del sistema nervoso non si discostava dalla mentalità e dalla retorica tipiche dell'evoluzionismo di fine Ottocento²³. Questa impostazione lo portava a ritenere che ciò che si presenta morfologicamente meno differenziato sia «ontogeneticamente precedente» a ciò che appare più differenziato: se la corteccia cerebrale dell'adulto è una vera e propria giungla, perché non partire dal più ridotto «boschetto» del cervello giovanile? Anche la sua concezione della genesi dei neuroni era ispirata all'e-voluzionismo, come attestano le osservazioni sulle serie filogenetiche, nelle quali tracciava lo sviluppo del sistema nervoso dalla vita embrionale a quella adulta. Condividendo il credo *biogenico* di Haeckel, era convinto che nella traiettoria evolutiva si ricapitolasse l'intera storia drammatica vissuta dal neurone nelle serie filogenetiche. Lungo questa traiettoria si situavano le differenze morfologiche (di carattere più qualitativo che non quantitativo) riscontrate nei cervelli umano e animale. Il sistema nervoso umano e dei vertebrati rappresentava il termine ultimo dell'evoluzione della materia vivente, il prodotto più elevato, perfezionato e complesso della natura. Ma per essere utile e non di impaccio, non appena si formava, il sistema nervoso doveva differenziarsi. Si formavano neuroni sensitivi e motori, e poi cellule nervose sempre più diversificate: neuroni associativi e altri ancora più specializzati secondo le funzioni e la qualità delle relazioni con il mondo esterno, neuroni che acquisiscono a poco a poco forma, ricchezza di prolungamenti, profusione di associazioni, come per esempio avviene nelle cellule piramidali. Tale copiosità avvalorava il principio noto come «legge teleologica della causa», formulato dal fisiologo di Bonn Eduard F.W. Pflüger, secondo il quale la causa che provoca il bisogno, provvede nello stesso tempo alla sua soddisfazione²⁴, un principio sul carattere normativo dei processi vitali che, per Cajal, governa tutta la natura²⁵, e che sarebbe stato ripreso in vari campi della scienza novecentesca, dalla cibernetica all'epigenetica.

Ma era soprattutto dai *Principles of Biology* di Spencer che Cajal ricavava idee su adattamento e selezione, proiettandole sulla differenziazione²⁶. Come Spencer, Cajal seguiva la trasformazione dell'epidermide fino alla comparsa degli organi sensoriali esterni, domandandosi se fosse un effetto dell'adattamento di talune regioni

²² S. Ramón y Cajal, *Recuerdos*, cit., p. 267; *Recollections*, cit., p. 256.

²³ T.F. Glick, *Darwin en España*, València, Publicacions Universitat València, 2010, p. 27.

²⁴ Cfr. E.F.W. Pflüger, *Die teleologische Mechanik der lebendigen Nature*, in «Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere», 15, 1877, pp. 57-103, p. 81.

²⁵ S. Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux*, cit., p. 9.

²⁶ H. Spencer, *The Principles of Biology*, London, William and Norgate, 1864, vol. II, cap. VIII.

del corpo all'influenza combinata di ambiente e selezione. Era però difficile stabilire come certi organi fossero comparsi, come talune forme avessero subito variazioni che divenivano poi il punto di partenza di nuove ulteriori modifiche evolutive:

Bisogna dunque riconoscere che, pur facendo appello al principio della selezione naturale, resta impossibile penetrare nel modo di origine di questi meravigliosi apparati di relazione²⁷.

Il sistema nervoso dell'uomo rappresenta il punto più alto dello sforzo supremo della natura, e il risultato di «complicazione e perfezionamento» di forma, composizione chimica, funzioni ecc., è raggiunto con il concorso di più fattori, non ultima la divisione del lavoro. Questi processi hanno contribuito alla suddivisione del cervello in strutture differenti, alla formazione del «cordone unico» del midollo spinale e del grande simpatico, all'origine dei neuroni sensitivi e ai loro prolungamenti, ai miglioramenti fletici nella morfologia delle cellule nervose. Tra questi risultati, in particolare, Cajal annoverava – nei vertebrati – l'origine dei dendriti dal corpo cellulare e non dal prolungamento del cilindrase come avveniva negli animali inferiori: una caratteristica che perfezionava il contatto e la relazione tra i prolungamenti protoplasmatici dei neuroni sensitivi e associativi con quelli motori.

In definitiva, lo sviluppo del sistema nervoso consisteva in tappe fondamentali secondo tre leggi evolutive. La prima stabiliva la *moltiplicazione* dei neuroni allo scopo di rendere più complesse le relazioni tra i vari organi e tessuti. Non si trattava di una semplice abbondanza di ramificazioni protoplasmatiche e nervose, ma di un aumento numerico per evitare «confusione ed errore»: difatti, per esempio, nel caso di due sollecitazioni provenienti dal mondo esterno su una stessa porzione della superficie sensoriale, una sola cellula nervosa non sarebbe in grado di distinguerle. La seconda legge stabiliva la *differenziazione* morfologica, scoperta grazie ai progressi nell'anatomia comparata: le forme anatomiche più complesse si trovano negli organismi situati più in alto nella scala animale, e la superiorità di un individuo o di un organo è conseguenza della superiorità della *maggior parte* dei suoi componenti (se pure non di *tutti*) rispetto a un altro, in particolare di quelli utili alle associazioni. L'importanza della differenziazione era un'idea ricavata dai *Principles of Biology*, nonché dal saggio *The Progress: its Law and Cause*, che Cajal aveva letto nella traduzione spagnola di Miguel de Unamuno²⁸.

²⁷ S. Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux*, cit., p. 10.

²⁸ Pare che non sia possibile accertare la data precisa della traduzione di Unamuno apparsa su «La España moderna», che dovette essere però con tutta probabilità precedente al 1895. Cfr. N. Fioraso, *Unamuno traductor de Spencer*, in *Pensar la traducción: la filosofía de camino*

Qui Spencer aveva identificato il progresso (anche) nell'avanzamento dall'omogeneo all'eterogeneo nella struttura degli organismi vegetali e animali²⁹. Per Spencer, i tedeschi – da Caspar F. Wolff e Goethe fino a Ernst von Baer – erano maestri nel cogliere le tappe di questo cambiamento. Gli organismi più complessi si erano evoluti nei periodi geologici più recenti e, come progrediva nel tempo, la vita nel suo insieme mostrava segni sempre più marcati di eterogeneità. Spencer confrontava le proprie tesi con quelle di Richard Owen e di William Carpenter su questioni di carattere paleontologico, e concludeva che, se pure non fosse possibile stabilirlo con certezza nella storia della terra, l'avanzamento dall'omogeneo all'eterogeneo (così come dall'indefinito al definito) era evidente nell'ultima e più eterogenea creatura: l'uomo. Passando in rassegna i caratteri di eterogeneità riscontrati negli arti, nella colonna vertebrale ecc., arrivava a scoprire analoga opera di perfezionamento negli organismi sociali, sotto forma sia della generale civilizzazione sia dell'evoluzione nell'ambito delle distinte nazioni. Il progresso – individuale e sociale – andava collegato anche con la divisione del lavoro, che negli organismi si configurava come divisione delle funzioni, una vera e propria «divisione fisiologica del lavoro» con relativa mutua dipendenza tra le parti. Cajal era convinto che se gli animali pluricellulari non avessero sviluppato un sistema nervoso sempre più evoluto non sarebbero progrediti in complessità, e non sarebbero «andati oltre» il mondo vegetale: l'enorme suddivisione del lavoro richiede infatti la «direzione superiore» delle cellule nervose al fine di conservare «armonia e solidarietà» tra le diverse parti associate.

Ma era soprattutto la terza legge, della *condensazione*, a svelare il debito verso Spencer. Cajal si riferiva al carattere di sempre più marcata unità rilevabile nel sistema nervoso dei mammiferi, una caratteristica che non andava vista in contraddizione con quanto stabilito dalle due leggi precedenti, implicanti la moltiplicazione e la differenziazione degli elementi nervosi. Se pure la struttura intima del sistema nervoso negli animali superiori va trasformandosi in maniera da diventare sempre più fine e complessa, nondimeno dal punto di vista macroscopico rivela una sempre maggiore unità. Nel saggio sul progresso, Spencer rinviava alla «legge dell'integrazione longitudinale e trasversale», che aveva introdotto osservando gli organismi sociali. Nell'evoluzione delle grandi società, infatti, oltre all'aggregazione di quelle piccole, avviene l'annullamento delle linee di separazione, un fenomeno che trova notevoli analogie negli organismi viventi, in par-

entre las lenguas, in *Actas del Congreso, Madrid, septiembre de 2012*, Madrid, Universidad Carlos III de Madrid, 2014, pp. 221-230.

²⁹ H. Spencer, *The Progress: its Law and Cause*, in «Westminster Review», 67, 1857, pp. 445-485.

ticolare a carico del sistema nervoso. Nel sottoregno degli *Annulosa*, comprendenti sia anellidi sia artropodi, vi sono tipi inferiori, il cui corpo consiste di numerosi segmenti, che manifestano tra di loro stringenti somiglianze. Per esempio, sono tutti dotati di anello esterno, di arti (se li possiedono, come nel caso degli artropodi), di eguali porzioni di intestini, o di stomaco, di midollo e di coppie separate di gangli. Tuttavia, negli individui superiori (per esempio, i più grandi crostacei) molti di questi elementi sono completamente fusi insieme e gli organi interni non si presentano più «ripetuti» in modo uniforme in tutti i segmenti.

Per amor di verità, va chiarito però che la fonte più diretta di queste idee si trova in un altro saggio, *Transcendental Physiology*, sempre del 1857, il cui contenuto fu riportato tale quale da Spencer nel XIV capitolo («The Law of Evolution») dei *First Principles* (1862), ma che stranamente non viene citato da Cajal a proposito della legge dell'integrazione. In quel capitolo dei *First Principles*, a proposito dell'integrazione *longitudinale*, si portava l'esempio sia dei vermi sia dei miriapodi, caratterizzati dalla presenza di centinaia di segmenti a fronte di tipi superiori, ove i segmenti sono ridotti al massimo a ventidue elementi. Nell'aragosta, testa e torace formano una scatola compatta, costituita dall'unione di numerose porzioni, che nell'embrione erano separabili. E via via Spencer ripercorreva tutta la gerarchia del mondo animale per arrivare fino all'uomo, nel quale il coccige è dato dall'unione delle vertebre caudali che hanno perduto la propria individualità³⁰. L'esempio più importante dell'evoluzione *trasversale* veniva invece dal confronto tra la doppia catena gangliare presente negli annulosi inferiori e quella singola negli annulosi più perfezionati. Il caso dei primi stadi di sviluppo del gambero di fiume (*Astacus fluviatilis*) era il più evidente, ed è riportato anche da Cajal, che cita l'intero passo spenceriano. In quella fase primordiale, ogni anello contiene una coppia di gangli; ma delle quattordici coppie relative a testa e torace, tre coppie poste davanti alla bocca «si consolidano in un'unica massa per formare il cervello, o ganglio cefalico»³¹, mentre, delle restanti, le prime sei paia si riuniscono nella linea mediana e le altre formano piccole masse separate.

Partendo da queste premesse, Cajal ci aggiungeva del suo, arrivando a conclusioni tanto più forti in quanto formulate potendo fare affidamento su una più consolidata teoria evolucionistica, alla quale nel 1857 Spencer non poteva ancora rinviare. Il «termine ultimo» dell'integrazione è il midollo spinale, organo allungato e omogeneo dei vertebrati, nel quale non è più possibile riconoscere, «tanto che si sono fusi», i centri più o meno isolati del sistema nervoso delle

³⁰ H. Spencer, *First Principles*, London, William and Norgate, 1867, § 110, p. 323.

³¹ *Ibidem*, p. 324; cfr. S. Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux*, cit., p. 14.

specie inferiori, vermi, molluschi, crostacei dotati di una doppia o semplice catena.

A Spencer, Cajal rimproverava di non aver saputo approfondire le cause di questo fenomeno di integrazione, che si limitava a essere «una risultante della tendenza manifestata da tutte le parti adempienti lo stesso ruolo ad avvicinarsi, a centralizzarsi»³². Ma una giustificazione di questo genere non faceva che rendere ancora più complicato il problema, senza risolverlo. Al contrario, se si era «veramente evolucionisti», abbracciando fino in fondo il credo della selezione naturale, ogni cambiamento strutturale andava giustificato alla luce della sua utilità, ch  «nella natura sussiste solo ci  che   utile, mentre ci  che non lo   pi    destinato a sparire sotto i colpi della selezione naturale e della regressione»³³. E anche in questo caso, il fine ultimo dell'integrazione consiste nell'economia del protoplasma nervoso che, unitamente all'economia dello spazio, rende disponibili vaste cavit  destinate ad alloggiare i visceri. Per rendere visibilmente ancora pi  comprensibile la sua tesi, Cajal presentava alcune serie di schemi:

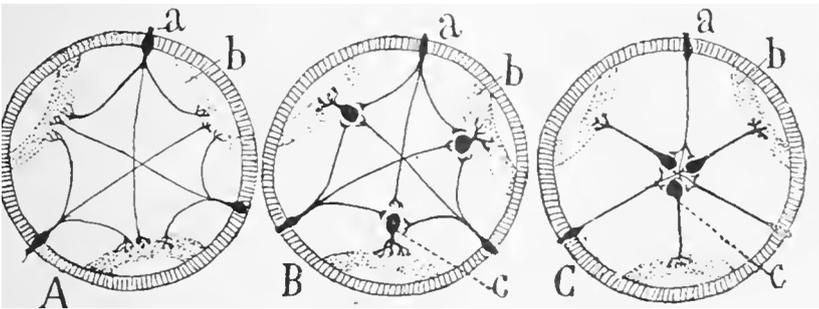


Fig. 1.

dove (fig. 1) nel primo (A) si evidenziano solo neuroni sensitivi con le loro lunghe ramificazioni, nel secondo (B) piccoli neuroni motori, che con le loro «neonate» crescite embrionali rendono ancora poco sensibile l'economia protoplasmatica, mentre nel terzo schema (C) i neuroni motori, posti in un unico centro e perfettamente integrati in modo trasversale, assicurano un'ottimale e pi  rapida trasmissione della corrente nervosa, lungo sei ramificazioni in luogo di nove, con grande economia di sostanza nervosa. Con siffatta concentrazione del sistema nervoso si rendono disponibili ancora maggiori spazi «liberi», ove possono trovar posto i visceri della vita vegetativa. In una seconda tipologia di schema (fig. 2):

³² *Ibidem.*

³³ *Ibidem*, p. 15.

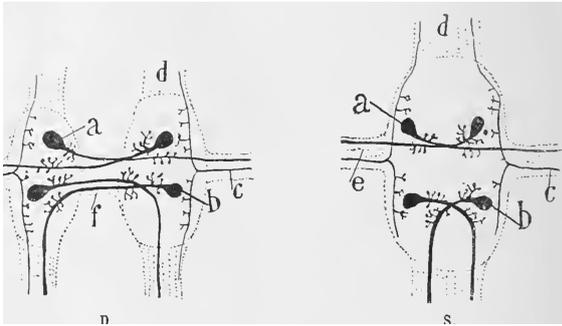


Fig. 2

si evince perfettamente l'economia protoplasmatica conseguente al passaggio dalla struttura bilaterale primitiva del sistema nervoso a quella mediana unica, con riduzione «al minimo» della commessura trasversale e l'accorciamento di tutte le vie conduttrici fondamentali per la funzionalità delle coppie gangliari. Il «sommo» dell'integrazione trasversale, cui si unisce quella longitudinale, è raggiunto nei vertebrati più perfetti, nei quali ha luogo un avvicinamento (e un condensarsi nel senso della lunghezza) che abbrevia il percorso di tutte le vie di comunicazione, con il vantaggio di un risparmio di sostanza e di maggior velocità nella conduzione nervosa.

5. Tra meccanicismo e vitalismo

Secondo un giudizio diffuso tra gli storici delle neuroscienze, con il passare del tempo Cajal sarebbe diventato sempre «meno darwiniano», arrivando a professare una più spiccata adesione a un punto di vista marcatamente teleologico. La sua idea era che, al fine del progresso, il sistema nervoso nell'organismo multicellulare dovesse sempre più differenziarsi, in modo da porre l'individuo in relazione costante con il mondo esterno, assicurandogli «conservazione e difesa» nel corso del tempo³⁴. A proposito di una possibile applicazione del modello darwiniano ai processi adattivi implicati nella differenziazione cellulare, non è passata inosservata la sua significativa esortazione (espressa in un'opera tarda, del 1929) a «non esagerare» la portata e la rilevanza della competizione cellulare con il risultato di apparentarla alla lotta per la sopravvivenza, che Darwin aveva rigorosamente dimostrato per taluni organismi³⁵.

³⁴ *Ibidem*, p. 3.

³⁵ S. Ramón y Cajal, *Évolution des neurones horizontaux de la rétine de la souris et leurs changements accidentels de situation et de direction*, in *Études sur la neurogénèse de quelques vertébrés*, cit., pp. 269-290, p. 289.

Verso la fine dell'Ottocento, Wilhelm His aveva avviato ricerche sullo sviluppo dei nervi nelle dita in embrioni umani esaminati in varie settimane dal concepimento e, nel contesto di un'impostazione meccanicistico-causale, era passato a studiare lo sviluppo istologico del cervello e del midollo embrionali umani, osservando la formazione di corpuscoli piriformi, i neuroblasti, i cui prolungamenti costituiscono l'origine delle fibre nervose³⁶. In particolare, ne studiava la migrazione, considerandola un tratto fondamentale del processo di sviluppo. Ora, proponendosi di consolidare la dottrina dell'«unità genetica della fibra nervosa e dei dendriti», e servendosi del metodo di Golgi, Cajal intendeva ripetere gli esperimenti di His, per scoprire, su embrioni di pollo di quattro giorni o poco più, «l'ordine nel quale compaiono le espansioni nervose e protoplasmatiche in ciascuna regione della sostanza grigia embrionale»³⁷.

Nella seconda parte dell'articolo apparso nell'«Anatomischer Anzeiger» del 1890 Cajal rinviava alle osservazioni di Lenhossék sull'origine delle fibre motrici delle radici anteriori del midollo spinale, e nelle figure illustrava il percorso e gli angoli descritti dai cilindrassi prima della loro penetrazione nelle radici posteriori. Ripetendo quelle osservazioni su embrioni di pollo tra il secondo e il quarto giorno di incubazione, arrivava alla conclusione che, una volta superato lo stadio primordiale o germinativo, i neuroblasti, cioè le cellule primitive descritte da His, presentano *due* tipi di espansione: quella primordiale, esterna e radiale, è l'assone; quella interna rappresenta il primo ramo protoplasmatico, mentre solo in un secondo momento dalle spine del corpo cellulare e dalle due espansioni primordiali sono emessi i prolungamenti protoplasmatici e collaterali nervosi³⁸. Conservando la propria individualità, questi processi crescono progressivamente fino a raggiungere la lunghezza adulta per poi connettersi con quegli altri elementi (epiteliali, muscolari, nervosi), con i quali debbono stare in relazione fisiologica³⁹.

Cajal sottolineava che, sebbene «l'illustre neurologo di Lipsia», cioè His, avesse osservato in precedenza l'assone del neuroblasto, tuttavia, i suoi metodi non gli avevano consentito di scoprire «la forma della crescita di quel processo né il momento della comparsa dei dendriti»⁴⁰. A causa di tecniche non ancora perfezionate, His non era stato in grado di vedere l'ultima estremità dell'espansione nervosa

³⁶ W. His, *Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Marke*, in «Abhandlungen der Mathematische-Physischen Klasse. Königliche sächsische Gesellschaft der Wissenschaften», 15, 1889, pp. 313-372.

³⁷ S. Ramón y Cajal, *A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet*, cit., in *Études sur la neurogénèse de quelques vertébrés*, cit., pp. 1-19.

³⁸ *Ibidem*, p. 3.

³⁹ *Ibidem*, p. 11 e cfr. S. Ramón y Cajal, *Recollections*, cit., p. 368.

⁴⁰ *Ibidem*.

nel corso del processo di crescita, mentre lui invece «aveva avuto la fortuna di vedere per la prima volta quella fantastica terminazione dell'assone in crescita». Nel midollo spinale dell'embrione di tre giorni, questa parte finale appariva sotto forma di una concentrazione di protoplasma dall'aspetto conico, ricoperto di espansioni spinose fortemente irregolari, talvolta più lunghe e ramificate, che paiono insinuarsi tra gli elementi nervosi. Dotato di movimenti ameboidi, questo rigonfiamento è una specie di ariete vivente, morbido e flessibile, che avanza in maniera inesorabile, spostando meccanicamente gli ostacoli che incontra nel suo percorso fino a raggiungere l'intera area della sua distribuzione periferica. Per la sua forma, Cajal aveva battezzato questa curiosa «mazza» terminale con l'espressione *cono de crecimiento*, cioè «cono di crescita»⁴¹. E in due note dell'autobiografia, se da un lato rievocava compiaciuto l'ammirazione di His per la sua scoperta⁴², da un altro lato chiariva perentoriamente che per quanto si dovesse riconoscere che, «con l'eccezione del cono di crescita», quasi tutte quelle scoperte erano state fatte in maniera indipendente da Lenhossék, «la sua comunicazione aveva visto la luce prima [di quella dell'istologo ungherese]».

Con buona pace della rivendicazione di priorità vantata da uno scienziato di forte personalità quale fu Cajal, va ricordato che già fin dal convegno berlinese del 1890 Lenhossék si era espresso a favore

dell'ipotesi che pone l'energia misteriosa direttamente nella libera terminazione della protuberanza che germoglia, la quale consentirà alla fibra [i.e. l'assone] non solo di crescere [...], ma allo stesso tempo anche [...] di seguire percorsi specifici⁴³.

Né va sottaciuto che a Lenhossék non mancarono importanti riconoscimenti per le ricerche sulla crescita cellulare, conseguenti alle sue numerose pubblicazioni su periodici e atti di congressi nonché su riviste in lingua ungherese, nonostante la loro scarsa diffusione nella comunità scientifica internazionale. Gli storici che hanno ricostruito la fortuna della dottrina del neurone annoverano Lenhossék – insieme con His, Fridtjof Nansen e August Forel – tra i sostenitori di quella teoria, e tale fu considerato dai contemporanei, i quali riconobbero il valore della sua monografia sulla struttura fine del sistema nervoso, pubblicata nel periodo in cui insegnava a Würzburg ed era collega di Kölliker⁴⁴. Tralasciando le questioni di rivalità tra scienziati

⁴¹ *Ibidem*, p. 369.

⁴² *Ibidem*, p. 368, nota.

⁴³ M. Lenhossek, *Zur Kenntnis der ersten Entstehung der Nervenzellen und Nervenfasern beim Vogelembryo*, in *Verhandlungen des X. Internationalen Medizinischen Congresses (Berlin 4-9 August 1890)*, Berlin, Hirschwald, vol. II, 1891, pp. 114-124.

⁴⁴ M. Lenhossék, *Der feinere Bau des Nervensystems im Lichte neuester Forschungen*, Berlin, Fischer, 1895²; cfr. G.M. Shepherd, *Foundations of the Neuron Doctrine*, Oxford, University Press, 2015, p. 223.

e senza entrare in ulteriori dettagli sulle osservazioni istologiche di Cajal, che furono completate nel 1892 con le ricerche sui processi di sviluppo dei neuroni retinici, non bisogna dimenticare che da queste sperimentazioni scaturirono nuove prove decisive a sostegno dell'emergente teoria del neurone.

Su un altro piano concettuale, le osservazioni sul cono di crescita testimoniano l'influenza che il dibattito filosofico di fine secolo esercitava sulla medicina, e non solo su quella tedesca, i cui esponenti erano notoriamente divisi tra materialismo meccanicistico e neo-vitalismo⁴⁵. Cajal non fece mai mistero della sua opposizione – a partire dagli studi giovanili – nei confronti del vitalismo della scuola aragonesa ispirata da Paul J. Barthez, che aveva influito sull'interpretazione dei processi cellulari e infiammatori. Da studente, aveva polemizzato con i suoi maestri sull'ipotesi che iperemia ed essudazione fossero «attività difensive» del principio vitale, vera e propria riesumazione dell'«anima vegetativa della scuola vitalistica», sostenendo che se pure le forze centrali fossero esistite, non avrebbero preso parte a quei processi, poiché l'infiammazione si verifica anche laddove non passano fluidi o nervi⁴⁶. Che cosa pensare allora di alcune sue tarde riflessioni sul processo di crescita delle cellule embrionali? Per esempio, quando – osservando i prolungamenti laminari del cono di crescita insinuarsi tra gli elementi circostanti – commentava che in questo modo il cono «forgiava con la sua forza della vita un percorso attraverso il cemento interstiziale»⁴⁷? Si trattava di un percorso faticoso, perché i coni non sempre trovano subito il loro cammino, ma possono urtare contro ostacoli, dividersi in due, seguire per errore una strada contraria a quella che avrebbero dovuto intraprendere. Nel caso degli assoni embrionali retinici, per esempio, solo a partire da una certa fase di crescita, lo «smarrimento» veniva corretto, e il giusto orientamento li conduceva al nervo ottico⁴⁸.

Da un certo momento in poi, i coni di crescita seguivano «direzioni predeterminate e connessioni stabilite con elementi neurali ed extraneurali definiti», senza deviazioni o errori, come se fossero

⁴⁵ Sulla posizione di Cajal, con particolare riferimento alla formulazione della legge di polarizzazione dinamica alla luce dell'ipotesi di un «piano (o progetto) neurale», si veda S.D. Barberis, *Cajal's Law of Dynamic Polarization: Mechanism and Design*, in «Philosophies», 3, 2018, n. 11, www.mdpi.com/journal/philosophies. Accessed: 3.7.2018.

⁴⁶ S. Ramón y Cajal, *Recuerdos*, cit., pp. 189-191; *Recollections*, cit., pp. 174-176.

⁴⁷ S. Ramón y Cajal, *Notas anatómicas. I. Sobre la aparición de las expansiones celulares en la médula embrionaria*, cit., p. 415; Id., *Sobre ciertos elementos bipolares del cerebelo joven y algunos detalles más acerca del crecimiento y evolución de las fibras cerebelosas*, in «Gaceta Sanitaria de Barcelona», 2, 1890, nn. 6 e 7, pp. 208-217 e 233-243; cfr. F. de Castro, L. López Mascaraque e J.A. de Carlos, *Cajal: Lessons on Brain Development*, in «Brain Research Reviews», 55, 2007, pp. 481-489.

⁴⁸ S. Ramón y Cajal, *Genèse de fibres nerveuses de l'embryon et observations contraires à la théorie caténaire* (1906), in *Études sur la neurogénèse de quelques vertébrés*, cit., pp. 15-80, p. 64.

guidati da una *fuorza intelligente*⁴⁹. Che cosa faceva sì che, «senza la minima esitazione né errore», assoni e dendriti stabilissero rapporti perfettamente determinati con altri elementi nervosi, con le fibre muscolari, l'epidermide ecc.? Sembrava che gli assoni di quei neuroni immaturi seguissero percorsi stereotipati, in modo preciso, partendo dai punti di origine fino ai domini terminali dei neuroni «bersaglio finale». Ma che cosa li faceva navigare e riconoscere le strade nei meandri della fitta rete di fibre nervose, dendriti, filamenti gliali?⁵⁰ In queste domande si condensavano le questioni più difficili per l'istogenesi del sistema nervoso, e il fatto che per Cajal le cellule nervose sembrassero lottare e addirittura essere mosse da una loro propria volontà è stato persino interpretato come prova del suo debito verso Schopenhauer, una tesi avvalorata dal ritrovamento di molte opere del filosofo di Danzica nella sua biblioteca personale⁵¹.

Nelle ricerche condotte con l'allievo Jorge Francisco Tello, Cajal sosteneva che gli ostacoli, le interruzioni e le difficoltà incontrati lungo il processo di avanzamento del cono di crescita facevano parte del disegno di sviluppo del neurone. Altrove, pur limitandosi a osservare l'immagine statica di un processo dinamico, paragonava quell'avanzamento al procedere di una squadra, una compagine di elementi, che condividono una spiccata sensibilità chimica. E si trattava di cogliere anche la diversità tra le forme che i coni di crescita venivano ad assumere nelle differenti condizioni: le forme più semplici erano esibite dagli assoni all'interno della materia bianca, quelle più complesse dai prolungamenti che penetravano nella materia grigia. Anzi, era proprio nei cosiddetti «punti critici» del percorso che si formavano le morfologie più complesse. Nondimeno non bisognava credere, come supponevano His da una parte, e i sostenitori della teoria del sincizio dall'altra (tra cui Victor Hensen, Albrecht Bethe e Hans Held) che le fibre «camminassero liberamente» negli spazi intercellulari o che, penetrando all'interno di un'altra cellula nervosa embrionale, le neurofibrille del neuroblasto formassero un reticolo diffuso, senza libere terminazioni. La libertà di movimento attribuita ai coni di crescita e agli assoni primordiali mal si conciliava con l'ipotesi sia di legami interneuronalmente sia di una struttura di percorsi prestabiliti, attraverso i quali sarebbero costrette a passare le fibre degli elementi nervosi in via di formazione. Nessun errore o incidente di percorso sarebbe mai riuscito a compromettere la «vitalità» degli elementi dei giovani neuroni, essenziale per generare le fibre nervose definitive⁵².

⁴⁹ Cfr. S. Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux*, cit., p. 655.

⁵⁰ C. Sotelo, *History of Neuroscience: The Neurotropic Theory of Santiago Ramón y Cajal*, IBRO History of Neuroscience, 2004, <https://pdfs.semanticscholar.org/6026/0b6db15bed-9b43ef3d84d86ec2e0cf7c91cd.pdf>. Accessed: 3.7.2018.

⁵¹ Cfr. M. Jacobson, *Foundations of Neuroscience*, New York, Springer, 1993, p. 259.

⁵² S. Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux*, cit., p. 654.

È noto che nel decennio tra gli anni Ottanta e Novanta dell'Ottocento, in più ambiti della biologia e medicina erano proliferati studi sull'ameboidismo chemiotattico, secondo il quale le cellule (nella fattispecie, i macrofagi nel corso delle infezioni) si dirigono con movimenti ameboidi verso i luoghi in cui sono attratte da segnali chimici, per gradiente chimico. Durante l'epidemia di colera che aveva colpito Valencia nel periodo in cui insegnava all'università, intorno alla metà degli anni Ottanta⁵³, lo stesso Cajal aveva condotto ricerche microbiologiche, e nello scritto sullo sviluppo della retina del 1892 fa menzione non solo del concetto di chemiotassi introdotto da Wilhelm Pfeffer in fisiologia botanica, ma anche dei lavori di Élie Metchnikoff e dei biologi dell'Institut Pasteur sull'azione dei leucociti⁵⁴. Quindi, pur «senza negare l'importanza delle influenze meccaniche invocate da His», che senza dubbio si esercitavano sotto forma di «ostacoli meccanici» nella prima fase neuroblastica dello sviluppo embrionale, Cajal formulava l'ipotesi neurotropica (o della chemiotassi), in base alla quale la crescita assonale si svilupperebbe in risposta a determinati segnali chimici:

Se si ammette che i neuroblasti sono dotati di questa sensibilità chemiotattica, si può immaginare che siano capaci di movimenti ameboidi per istigazione di sostanze secrete dagli elementi epiteliali, nervosi o mesodermici⁵⁵.

Nella misura in cui l'evoluzione dei neuroni attrattivi compie progressi, aumenta la quantità delle materie chemiotattiche positive sparse negli interstizi cellulari, e allora gli assoni sono più vivamente stimolati, finiscono per trovare la loro strada, e camminano senza altro effetto che venire a urtarsi contro il corpuscolo secretore⁵⁶.

Che permanessero influenze meccaniche atte «a canalizzare in senso determinato il movimento ameboide» non contraddiceva l'idea delle forze attrattive esercitate dalle sorgenti chemiotropiche e neppure la portata di una peculiare sensibilità di tutte le parti delle cellule embrionali espressa «nel più alto grado» dal cono di crescita. Mentre negli scritti dei primi anni Novanta sulle espansioni cellulari del midollo spinale embrionale Cajal ammetteva anche una chemiotassi negativa, di repulsione, nel manuale di istologia di fine secolo avrebbe conservato l'azione della sola chemiotassi attrattiva, arrivando a concludere che non esistevano prove dell'intervento di sostanze neurotropiche negative. La quantità immensa delle connessioni e delle espansioni neuronali presenti nel sistema nervoso adulto anda-

⁵³ C. Sotelo, *The Chemotactic Hypothesis of Cajal: A Century Behind*, in «Progress in Brain Research», 136, 2002, pp. 11-20.

⁵⁴ S. Ramón y Cajal, *La rétine des vertébrés*, in «La Cellule», 1, 1892, n. 9, pp. 119-255.

⁵⁵ S. Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux*, cit., p. 658.

⁵⁶ S. Ramón y Cajal, *Genèse de fibres nerveuses de l'embryon*, cit., in *Études sur la neurogenèse de quelques vertébrés*, cit., p. 65.

va interpretata come «l'espressione materializzata delle innumerevoli correnti delle sostanze chemiotropiche positive». Da questi esempi Cajal ricavava l'idea che nella storia individuale dello sviluppo del sistema nervoso si racchiude la sua intera storia evolutiva, poiché la chioma ramificata di un solo neurone racconta in maniera visibile la lotta che la cellula ha dovuto sostenere nella vita embrionale. Alla fine, nel neurone adulto restano soltanto le espansioni che hanno risposto positivamente alle forze attrattive più intense, predominanti nel corso dello sviluppo. È superfluo aggiungere che in un contesto drammatico di questo genere (che era a tutti gli effetti – checché lui ne pensasse – una lotta per l'esistenza) le sole appendici superstiti a corredo del neurone adulto erano le propaggini che avevano saputo stabilire connessioni *utili*.

5. Un'immensa rete di associazioni

Posto che tutta l'organizzazione del sistema nervoso e, in particolare, della corteccia cerebrale tende verso il fine dell'integrazione, Cajal elencava le prove dello sforzo che, nel corso dell'evoluzione, le vie nervose realizzano per raggiungere questo obiettivo. Se i neuroni «sparpagliati» nelle vie assiali riuniti da reti neurali nelle commessure longitudinali portano a un aumento «senza alcun profitto» nella lunghezza dei conduttori, al contrario «avvicinamento e condensazione» delle lunghezze (delle vie sensitive ascendenti, discendenti e longitudinali, di quelle piramidali provenienti dal ganglio encefalico ecc.) consentono di economizzare il protoplasma, accelerando la trasmissione dell'eccitazione. In questo modo, attraverso l'integrazione dei collegamenti trasversali e longitudinali, per mezzo di conduttori più corti possibili e con il maggior numero di associazioni, la natura arrivava a risolvere il problema del raggio d'azione, relativamente limitato, dell'arborizzazione della via piramidale, il tragitto più importante nell'attività psichica. In questo quadro, nel quale si scopre che la natura «non fa mai alcuno sforzo invano»⁵⁷, restava da domandarsi che senso potesse mai avere la differenziazione. A questo riguardo, Cajal prendeva in esame l'evoluzione dell'atto riflesso, che da segno di irritabilità primitiva negli animali inferiori si trasforma nei vertebrati superiori in un meccanismo così perfezionato da consentir loro di coordinare in maniera precisa tutta una serie di atti a scopo di difesa, migliorando quindi le possibilità di adattamento. Ma il «progresso» non si limita a questi meccanismi. Infatti il riflesso psichico negli animali superiori è la prova che i componenti anatomici (e

⁵⁷ S. Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux*, cit., p. 17.

non solo quelli nervosi) non subiscono soltanto l'influenza dell'eccitazione esterna, bensì dipendono anche dalle eccitazioni interiori emanate dalla sfera psichica direttrice dell'individuo. Le impressioni sensoriali provenienti dall'ambiente esterno si trasformano con «la loro metamorfosi in idee e volizioni». Più tardi, l'eccitazione immagazzinata sotto l'influsso di nuove stimolazioni (esterne o interne), risvegliandosi, darà il via a nuovi atti motori. Sebbene più complesso e a lunga scadenza, sempre di riflesso si tratta, il cui substrato si trova probabilmente nei neuroni associativi, di *rappresentazione*, che stabiliscono legami tra i centri sensoriali, motori e le aree centrali, non più a mero scopo di difesa e conservazione, bensì per la genesi di quei fattori potenti «di superiorità» nella lotta per l'esistenza che sono la memoria, il pensiero, il giudizio e la volontà.

Si è visto che da Kant Cajal aveva tratto l'idea che non fosse possibile alcuna comprensione della realtà in sé, pensabile per l'appunto, ma non conoscibile. Questo «limite assoluto» prova che la conoscenza umana è imperfetta, poiché imperfetti sono i processi percettivi degli organi di senso e lo stesso meccanismo cerebrale associativo. Di conseguenza, ci si può aspettare che altrettanto approssimativi siano tutti gli atti e le modalità, attraverso i quali l'individuo è in relazione con il mondo esterno. Cajal però era convinto che, con l'evoluzione, organi e processi sarebbero migliorati, consentendo una sempre più completa conoscenza della natura. Ma allora, se le associazioni e le rappresentazioni mentali sono limitate e imperfette, è plausibile che il cervello umano disponga soltanto di quelle che rivestono qualche utilità per la conservazione della specie:

Lo spirito di severa economia che regna nella natura gli permette di possedere soltanto l'apparato cerebrale di associazione più conveniente per la difesa e la continuazione della sua specie, in una parola, l'apparato più adatto alle condizioni attuali della sua esistenza⁵⁸.

Nondimeno, modificandosi le condizioni esterne, come accade grazie all'opera di civilizzazione, non si esclude che in futuro avrà luogo un avanzamento anche nell'organizzazione associativa cerebrale, così come potrà sempre sussistere la possibilità di errore, che si creino cioè rapporti «aberranti» tra i neuroni: in questo modo si spiegherebbe «la genesi di taluni errori secolari dalle radici profonde», tra i quali il disincantato Cajal annoverava la credenza nel libero arbitrio. D'altra parte, non bisogna credere che la conoscenza della verità, o meglio, dei «rapporti veri tra i fenomeni della natura» costituisca la finalità dell'organizzazione cerebrale umana, trattandosi piuttosto di questione di pertinenza filosofica. Al cervello spetterà invece co-

⁵⁸ *Ibidem*, p. 20.

noscere rapporti, ancorché illusori, che comunque siano di aiuto a conservare la specie, profilandosi un futuro scenario, in cui utilità e verità potrebbero coincidere. Si trattava di stabilire rapporti dinamici nell'insieme dei neuroni «della rappresentazione», la cui quantità stabiliva, quella sì, il limite della conoscenza, poiché è verosimile che vi sia una proporzione tra il numero delle idee che il cervello è in grado di elaborare e il numero dei neuroni rappresentazionali.

Senza forzare l'interpretazione dell'attualità di talune intuizioni di Cajal al punto di farlo diventare un precorritore di svariate teorie neuroscientifiche contemporanee, tuttavia, alcuni accostamenti si impongono all'attenzione dello storico. Non è questa la sede per approfondire il prosieguo delle ricerche sul fattore di crescita delle fibre nervose da parte di Viktor Hamburger e Rita Levi-Montalcini. Un capitolo a sé spetterebbe al recupero delle idee di Cajal sulla neurogenesi e sull'ipotesi chemiotropica, che hanno goduto di una rinascita grazie ai recenti progressi nella biochimica e nella biologia molecolare, dai quali si sono avute ulteriori conferme circa il ruolo di segnali-guida e di proteine neurotropicche, senza escludere l'influenza degli stimoli fisici del substrato della matrice extracellulare, sulla dinamica e motilità dei coni di crescita⁵⁹.

Da un altro punto di vista, vale la pena di soffermarsi sull'interesse di Cajal per le aree e vie associative cerebrali. Come da tempo sostiene Antonio Damasio, negli ultimi venticinque anni del Novecento l'indagine neurofisiologica sui processi comportamentali complessi e cognitivi è arrivata a delineare «livelli successivi di convergenza» dalle prime cortecce sensoriali fino ad aree di associazione (specifiche e multisensoriali) culminanti in regioni di massima integrazione e di ordine elevato⁶⁰. In pratica, per Damasio, l'insieme dell'architettura corticale è organizzato in proiezioni convergenti-divergenti interconnesse, e le cosiddette «zone di convergenza-divergenza» non solo costituiscono il substrato fisico delle associazioni con le quali opera l'attività mentale, ma susciterebbero anche le emozioni e, nella corteccia postero-mediale, sono la base del Sé autobiografico, che è la forma più estesa di coscienza, presupponente memoria e linguaggio.

Si è sottolineato che Cajal giudicava imperfetti i processi sensoriali e persino, entro certi limiti, quelli associativi. Grosso modo cento anni più tardi, studi fondamentali sul sistema visivo umano e degli animali hanno stabilito il paradigma dell'«informazione biologicamente rilevante» a fronte dell'indubbia qualità «scadente» degli apparati

⁵⁹ E. Tamariz e A. Varela-Echavarría, *The Discovery of the Growth Cone and Its Influence on the Study of Axon Guidance*, in «Frontiers in Neuroanatomy», 9, 2015, article 51.

⁶⁰ K. Man, J. Kaplan, H. e A. Damasio, *Neural Convergence and Divergence in the Mammalian Cerebral Cortex: from the Experimental Neuroanatomy to Functional Neuroimaging*, in «Journal of Comparative Neurology», 15, 2013, pp. 4094-4111.

ottici⁶¹. È dimostrato che non solo sarebbe impossibile trasmettere senza distorsioni dall'occhio alla corteccia visiva un'immagine completamente perfetta; ma se pure ciò fosse realizzabile, occorrerebbero passaggi ulteriori, ché il cervello deve poi interpretare, capire. Né quell'ipotetica immagine assolutamente perfetta sarebbe in grado di segnalare al soggetto che cosa è *utile* in tutto quello che compare nel suo campo visivo. Per essere completamente decodificata, l'immagine perfetta richiederebbe una capacità di calcolo e un lasso temporale così estesi che finirebbe per rendere impossibile all'individuo orientarsi nel mondo circostante, e quindi gli organismi – sia quelli umani sia le gazzelle preda dei leoni – non sarebbero riusciti a sopravvivere nel corso dei secoli. Così si capisce che l'evoluzione ha messo capo a un meccanismo di tipo differente, che consente agli organismi di «filtrare» e selezionare l'informazione fisica presente in qualsiasi oggetto, «privilegiando quella di valore adattivo per l'individuo e la specie, e al tempo stesso eliminando [...] quella di minor significato biologico»⁶². Quindi variazioni temporali (soprattutto quelle rapide di luminosità e colore) e di movimento saranno biologicamente importanti, così come la variazione spaziale della luminosità che contiene ben più informazione rispetto a un colore uniforme; e rivestiranno altrettanta importanza bordi e contorni, ma non le immagini stazionarie che sono praticamente invisibili. L'imperfezione non è una caratteristica della sola immagine, bensì anche dell'occhio. L'innegabile imperfezione del sistema visivo, in particolare umano, risponde alle esigenze di un'organizzazione funzionale efficace e idonea ai bisogni degli organismi. È noto che l'occhio presenta aberrazioni cromatiche; la curvatura di cornea e cristallino non è corretta in modo tale da evitare le aberrazioni di sfericità; i mezzi diottrici dell'occhio non sono perfettamente trasparenti e così via, tanto che i fisiologi del sistema visivo potrebbero enumerare molti altri esempi di imperfezione ottica. Eppure questa imperfezione non scalfisce l'eccellenza del disegno globale dell'occhio, la cui capacità si limita alle larghezze di banda ottimali per ciascuna specie. Le frequenze visibili saranno diverse nell'uomo, nel gatto e nei rapaci notturni, i quali, nel corso dell'evoluzione, hanno sviluppato prestazioni che consentissero loro un'interazione efficace con l'ambiente. Per ciascuna specie, ogni sistema sensoriale, e non solo quello visivo, sebbene imperfetto, rappresenta il meccanismo più adatto per estrarre l'informazione più ricca di valore adattivo, secondo le esigenze funzionali dell'organismo.

⁶¹ M. Piccolino e A. Navangione, *Un système sensoriel à haute performance. La rétine des vertébrés*, in *La physiologie du neurone*, a cura di D. Paupardin-Titsch, D. Chesnois-Marchais e A. Feltz, Paris, Doin, 1998, pp. 605-653.

⁶² M. Piccolino, *Lo zuffolo e la cicala. Divagazioni galileiane tra la scienza e la sua storia*, Torino, Bollati Boringhieri, 2005, p. 223.

Infine, gli sviluppi più sorprendenti delle idee di Cajal vanno ricercati in quell'insieme di teorie che negli ultimi decenni hanno dato vita all'impostazione connettomica nello studio delle funzioni del cervello, descritto come una rete di elevata connettività, nella quale però l'organizzazione neurale deve contenere i costi in termini di spazio, materia e tempistica nella trasmissione delle informazioni. Non a caso nell'introduzione dei più importanti studi di microconnettomica, i padri fondatori di questa disciplina sono soliti citare le leggi di economia che oltre un secolo fa Cajal aveva formulato nella sua *Istologia*⁶³. Il funzionamento della circuiteria corticale difatti si configura come il prodotto di un continuo compromesso alla ricerca di un difficile equilibrio. L'evoluzione mira a ottimizzare lo spazio nel volume intracranico in cui si sviluppano e si collegano le reti neurali, a non sperperare le risorse biologiche utili a fini di connessione, a limitare i costi di costruzione e di mantenimento dell'intera macchina cerebrale, ottimizzando la comunicazione del segnale nervoso con connessioni di «segregazione e integrazione» che privilegino la minor distanza fisica tra i gruppi neuronali pertinenti, senza compromettere l'efficienza topologica della rete. E tutto questo soprattutto per risparmiare energia, perché – si sa – il cervello è l'organo più dispendioso dell'intero organismo, costretto a ingegnarsi nelle più incredibili strategie di economia, ripetendo moduli già collaudati con successo, accumulando evidenze, seguendo percorsi sperimentati nella storia individuale passata che gli consentano di evitare lungaggini ed errori, ma soprattutto sorprese e incertezza. Questi meccanismi inconsci il cervello li applica persino quando deve decidere, apparentemente in piena libertà e autonomia, anche se questa forse è soltanto un'illusione, anzi no, come sosteneva Cajal, è una delle credenze erronee inspiegabilmente più radicate nell'attività associativa dei neuroni.

⁶³ La letteratura in questo campo è immensa e in continua espansione; si veda a titolo di esempio E. Bullmore e O. Sporns, *The Economy of Brain Network Organization*, in «Nature Reviews Neuroscience», 13, 2012, pp. 336-349.