

Regeneración neuronal

Por

Clemente Estable

(Montevideo)

Apartado de las Actas del Congreso Internacional
de Biología de Montevideo
(7 - 12 Octubre 1930)

MONTEVIDEO

Impresores: Urta y Curbelo

Soriano, 1023

1931

Regeneración neuronal (1)

CLEMENTE ESTABLE (Montevideo)

Existe unánime asentimiento en definir la regeneración como el proceso restaurador de partes destruidas. Sin embargo, no siempre todos los autores están de acuerdo en interpretar los mismos hechos dentro del concepto general de regeneración. Las parafitas que brotan en las células de los ganglios raquídeos lesionados, por ejemplo, son consideradas por Nageotte como una verdadera regeneración, en tanto que G. Levi, analizando aspectos morfológicos semejantes a los descritos por aquel investigador, llega a esta conclusión: "Evidentemente tali fatti non possono essere interpretati come fenomeni rigeneratrice" (2). La regeneración de la neurona implica — in stricto sensu — tres clases de procesos íntimamente compenetrados: 1º, los del crecimiento; 2º, los de la morfogénesis, comprendida la diferenciación estructural; y 3º, los de la sistematización, sin la cual las funciones no se restablecen.

En esencia, la regeneración es un capítulo de la ontogénesis. Puede afirmarse esto sin prejuzgar sobre los fenómenos de metaplasia. El organismo se está formando siempre, aun terminado el desarrollo, pues vivir supone una cierta destrucción orgánica y la consiguiente reparación. Borst concreta así el concepto de *regeneración fisiológica*: *la sustitución de la sustancia viva que se ha perdido en el desgaste funcional*. Pero hay que entenderse aquí con respecto al límite que separa la *regeneración fisiológica* del metabolismo conservador de la vida, que si bien se le encuentra en la base de aquélla, en sí mismo no es una *regeneración orgánica*.

(1). Publicamos aquí sólo la primera parte de la relación presentada al Congreso Internacional de Biología (sesión plenaria del 11 de Octubre, 1930).

(2). *Intorno a la cosiddetta rigenerazione collaterale dei neuroni radicolari posteriori*. - *Monitore Zoologico Italiano*. Anno XVIII, N° 4, 1907. vain, 1906.

Del examen comparativo de células en reposo y en actividad o en diversos grados de actividad — y excelente material es el de los animales invernantes, aunque debemos ser cautos en las generalizaciones — se deduce que existe una estructura celular fluctuante, dinámica, que llamaremos *estructura funcional*, cuyo ciclo de degeneración y regeneración está inmediatamente relacionado con las más íntimas manifestaciones fisiológicas, y una estructura permanente, *un mínimo de estructura sin el cual la vida de la célula es imposible*, a este mínimo de estructura es al que llamaremos *estructura constitucional* (figuras 1 y 1b).

Procurando establecer el umbral de resistencia de los distintos tipos de neuronas a múltiples injurias, hemos observado que cuando se agota todo el aparato de Golgi, cuando no quedan de él ni reliquias — paralelamente se producen otras demoliciones citológicas — la neurona pierde por completo su capacidad regeneradora y perece. De manera que hay un mínimo de substancia estructurada del referido aparato que no se desvanece con el normal funcionamiento y que debe tener importancia en la regeneración del mismo. He ahí un ejemplo de *estructura constitucional*.

Se entiende bien el sentido de las dos estructuras celulares. Naturalmente, jamás negaremos que la *estructura constitucional* ocupe primer plano en la fisiología de la célula. Demasiado perceptible sería el error para no advertirlo.

El cuadro de la degeneración y regeneración sólo comprende la destrucción y reconstrucción de estructuras orgánicas, quedando fuera de él todos los recambios químicos que no repercutan, de modo microscópicamente apreciable, sobre los elementos citológicos. Para entendernos en muchos casos, cabe trazar este límite, aun cuando las modificaciones estructurales sean inseparables del metabolismo. Pero, ¿cómo precisar las fronteras de la regeneración fisiológica y de la regeneración patológica?

Se dirá que en los fenómenos de la vida no existen fronteras. Y si ello es verdad, no es menos cierto que las *direcciones* de los procesos normales y de los patológicos son diametralmente opuestas. Parece, por tanto, que la expresión *regeneración fisiológica* no tuviera sentido. Lo tiene, no obstante, como reverso de la degeneración patológica admitiéndose que los trastornos estructurales que sufren las células por su propio funcionamiento constituyan una *degeneración fisiológica*. ¿Y cuál sería la diferencia entre degeneración fisiológica y degenera-

ción patológica? Al decirse que en ésta el agente destructor no pertenece al organismo o no es un excitante natural, se responde parcialmente a la complejidad de los hechos, porque cualquier excitante, a partir de un umbral de intensidad, deja de ser fisiológico y provoca

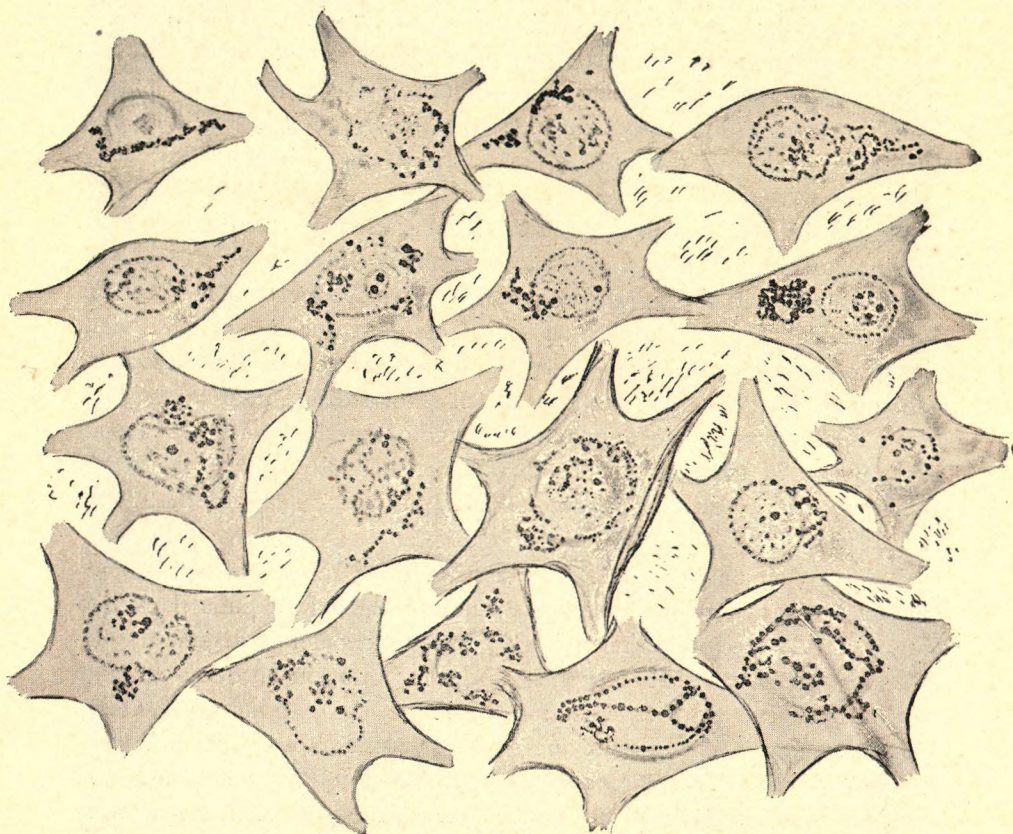


Fig. 1. — Reliquias de aparatos de Golgi en células del bulbo (núcleo de Deiters, *formato reticularis grisae*, etc.). - Murciélago (*Vespertilio velatus*) en pleno letargo. - Técnica de Cajal al urano-formol, algo modificada.

degeneraciones patológicas (el CO_2 , por ejemplo, cuya acción además de recaer sobre el bulbo y sobre los alvéolos pulmonares, puede producir alteraciones en las neuronas de la corteza cerebral, como lo ha demostrado Fortuyn).

Es la *tendencia* de los procesos lo que distingue, sobre todo, la degeneración fisiológica de la degeneración patológica. La duración de aquélla es breve y por el ritmo de la regeneración, la frecuencia no compromete nunca la *estructura constitucional*; mientras que la

degeneración patológica, aunque sea poco intensa, *tiende* a agotar la *estructura funcional*, a romper el ritmo de la regeneración y por último, si persiste, a destruir la *estructura constitucional* de la célula.

Tan ligados están entre sí los procesos degenerativos y regenerativos, aunque las *direcciones* sean opuestas, que Ranvier, tratando del cabo central de los nervios seccionados, escribe: "Aussi ne devrait-on pas à proprement parler, distinguer pour le bout central deux périodes, l'une de dégénération, l'autre de régénération. Il est plus exact de dire que la régénération y commence immédiatement après la section" (1). Stroebe afirma que ambos procesos encuéntranse íntimamente compenetrados: "Wir müssen der Uebersichtlichkeit wegen dabei die Verhältnisse der Degeneration und der Regeneration getrennt betrachten. weenn auch beide Vorgänge, wie wir später sehen werden, in Wirklichkeit eigentlich eng mit einander verknüpft sind und in einander übergreifen" (2). Y Cajal, a su vez, hace notar que si a primera vista los procesos degenerativos y regenerativos parece que nada tuvieran de común, hay casos en que muy difícil resulta discriminar los hechos. "En tales ejemplos no queda más remedio que reunir en la misma descripción la totalidad de los cambios neuronales de significación ambigua, interin la ciencia diversifica y esclarece su verdadero sentido" (3).

Van Gehuchten va más lejos apurando las relaciones entre degeneración y regeneración y sostiene que los cambios del cabo periférico de un nervio seccionado no son, en puridad, fenómenos degenerativos: "Ce ne sont pas des phénomènes de désorganisation ou de mort, mais des phénomènes de reorganisation ou de vie" (4). Indudablemente la porción distal de un nervio que se ha seccionado no sigue una *desintegración* pasiva idéntica a la desintegración cadavérica. Cualquiera que sea la injuria que recaiga sobre una neurona, lo primero que provoca es una *reacción conservadora*, aunque termine adaptándose a nuevas circunstancias o desapareciendo por completo. En la figura 1 reproducimos células del ganglio semi-lunar cuyo aparato de Golgi se ha hipertrofiado notablemente luego de haber sometido dichas neu-

(1) Dégénération des nerfs sectionnés. - Leçons, etc. pag. 59, tome II.

(2) Die allgemeine Histologie der degenerativen und regenerativen Nervensystem nach den neuesten Forschungen, pag. 851. - Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, VI Bd., 1895.

(3) Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso, tomo I, pág. 3. - Hijos de Nicolás Moya. Madrid, 1913.

(4) Système Nerveux de l'Homme, pag. 246. - Librairie Universitaire, Louvain, 1906.

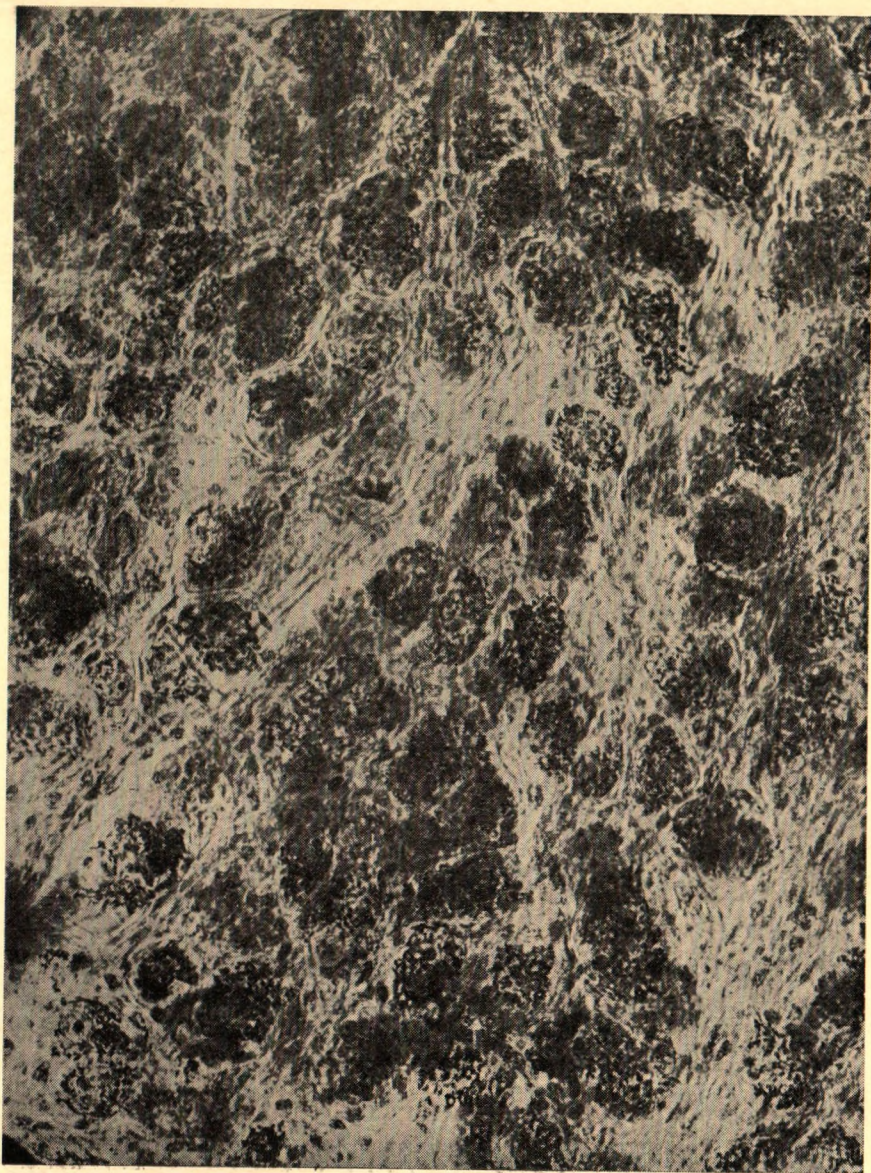


Fig. 1 a. — Vista de un extenso campo microscópico del ganglio semilunar de conejo, cuarenta y cinco minutos después de ligada la aorta abdominal. El retículo endocelular de Golgi presenta una reacción bastante uniforme e intensa de hipertrofia, precursora de la lisis. - Método al urano-formol de Cajal, un poco modificado.

ronas simpáticas a un breve tiempo de asfixia (de diez a cuarenta y cinco minutos), mediante ligadura de la aorta abdominal. La lisis, tanto del retículo endocelular como de las neurofibrillas y de los grumos de

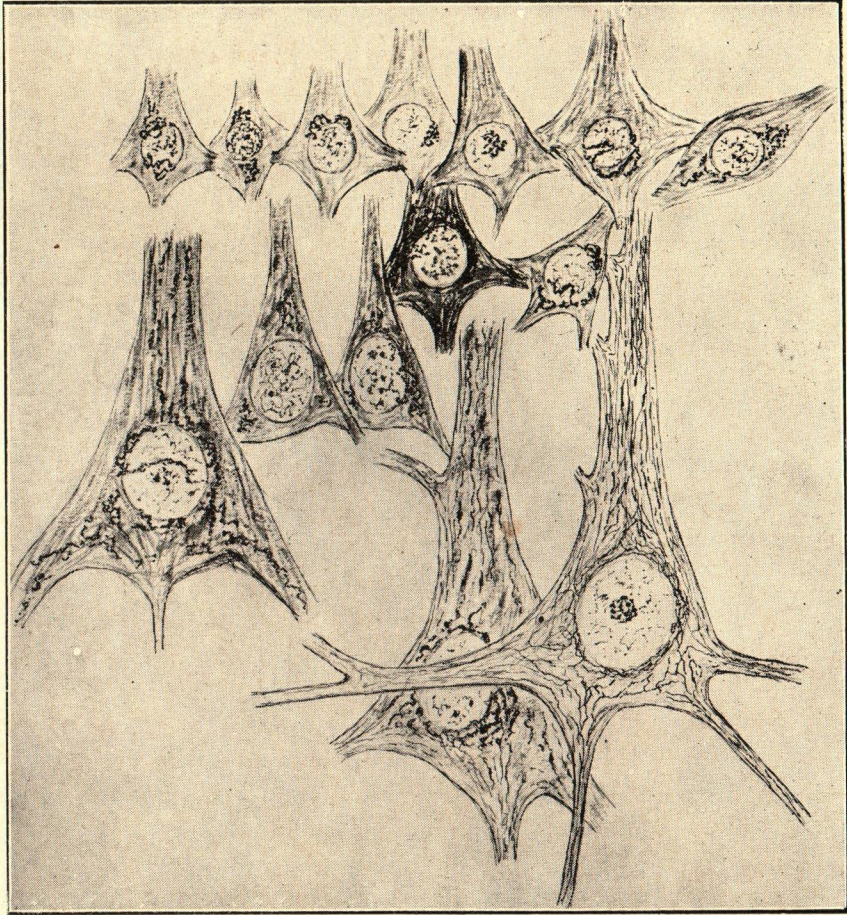


Fig. 1 b. — Diversos grados destructivos del armazón neurofibrillar de las células piramidales de la corteza motora del hombre (frontal ascendente). - Tumor localizado en la sustancia blanca del lóbrofrontal (caso clínico de los doctores Foulquet y Herrera, Instituto de Neurología).

Nissl, es consecutiva a una etapa de notoria hipertrofia. Y Ranvier afirma que la hipertrofia de los cilindros-ejes unidos al soma, en la sección del nervio, es el fenómeno inicial de la regeneración: "Cette hypertrophie est le phénomène initial de la régénération" (1). En el caso del cabo periférico de un nervio, al que alude Van Gehuchten,

(1) Leçons sur l'histologie du système nerveux, tome II, pág. 59.



Fig. 2. — Un aspecto microfotográfico de una sección longitudinal del plexo cicatricial del ciático, 56 días después de haberle injertado un ganglio raquídeo conejo adulto; impregnación argéntica según la técnica de Cajal con fijación en alcohol).

existe un verdadero sincronismo entre las alteraciones del axon y la proliferación de las células de Schwann, constituyendo aquéllas un indiscutible proceso degenerativo y ésta, un proceso regenerativo claro, sea cual sea la interpretación neuronal (1). Y tocamos aquí el punto que por mucho tiempo ocupó el primer plano en el estudio de la regeneración nerviosa, dividiendo a los investigadores en monogenistas y poligenistas. ¿Qué papel desempeñan las células de Schwann en la regeneración de la neurona?

Por ser la neurona una unidad histológica, preséntase la sección del axon como un particular experimento de merotomía, de los realizados en células libres por Grüber, Balbiani, Nussbaum, O. Hertwig, Morgan, Lillie, etc. En estos casos demostróse la primordial importancia del núcleo en la regeneración celular ¿no la tendrá también en los procesos regeneradores de la neurona? Veremos que en la regeneración estructural pueden interpretarse los hechos como afirmativos. ¿Y habrá doble comportamiento, uno el de las estructuras del soma y de las dendritas y otro, el axónico? ¿Existirán dos orígenes de las neuro-fibrillas regeneradas, uno por diferenciación dentro el citoplasma de la neurona y otro por neurotización de las células de Schwann? No hay ninguna verosimilitud de que sea así, y sin embargo, los que sostienen que la regeneración del cabo periférico es autógena, lo admiten tácitamente.

Spielmeyer (1922) tiende a creer que los ensanchamientos terminales que se observan en los axones del cabo central, son más bien que conos de crecimiento, hinchazones de la degeneración traumática; y Cajal (1926) se asombra que "malgré le labeur formidable de ces vingt dernières années, il reste encore des savants insignes qui, sous plus ou moins de réserves, sont partisans de la régénération auto-gène" (2). Un espíritu conciliador se nota en Foerster (1929), quien luego de examinar heridos por armas de fuego en los cuales reaparecía pronto la excitabilidad eléctrica del cabo nervioso periférico, no manifestándose ni a través del cabo central ni a través de la cicatriz, considera que en estos casos raros debe contarse con la eventualidad de

(1) La degeneración del cabo periférico comenzaría, para Bethe, en el extremo distal, que este eminente investigador denomina *punctum minimae resistentiae*. Tello encontró que seccionado un nervio, lo primero que degenera es el armazón neurofibrillar de la placa motriz, y Boeke comprueba lo mismo en los corpúsculos sensitivos: en los animales homotermos, ocurriría de las 7 a las 13 horas.

(2) Démonstration photographique de quelques phénomènes de la régénération des nerfs. - Travaux du Laboratoire de Recherches Biologiques, etc. Tome XXIV, fascicule 2ème. et 3ème., 1926.

una regeneración autógena: "Ausgeschlossen ist diese Möglichkeit natürlich nicht, aber es muss auch bei diesen seltenen Vorkommnissen mit der Möglichkeit einer autogenen Regeneration der peripheren Ner-

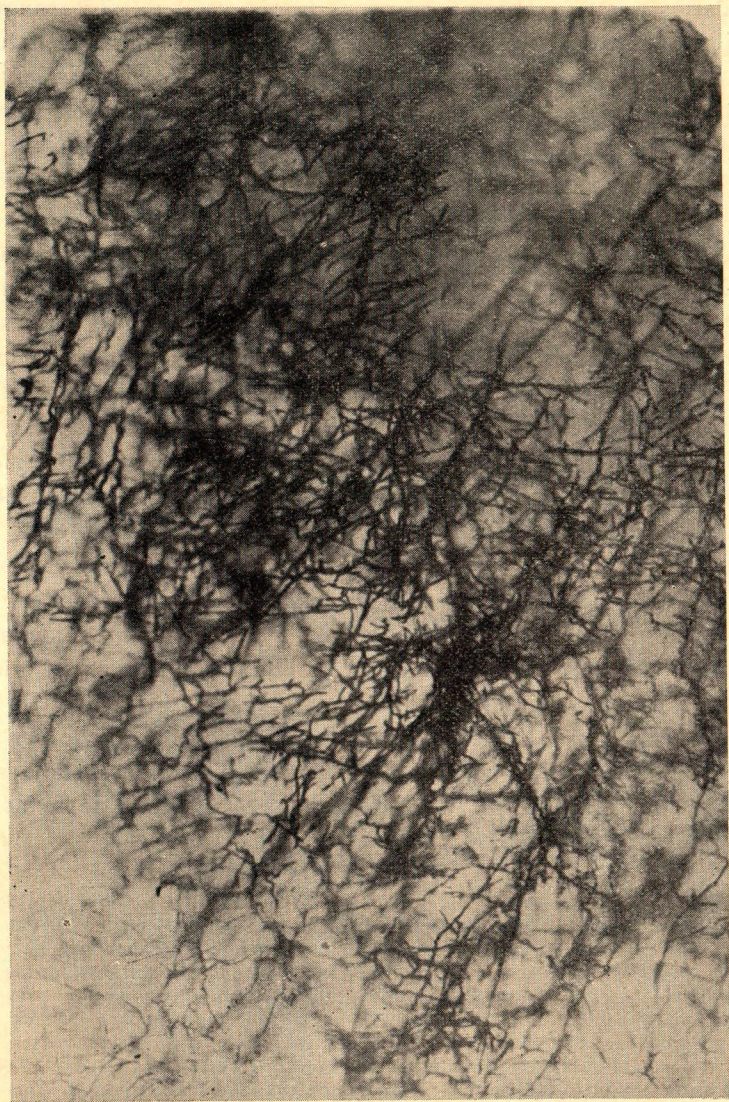


Fig. 3. — Plexo conjuntivo provocado por el injerto de una suprarrenal que unía los dos cabos de un nervio seccionado: no se acusa una acción neurotrópica de dicha glándula endócrina y sí un fuerte impedimento a la regeneración nerviosa por la barrera conjuntiva (técnica al carbonato de plata de Río Horta, microfotografía).

venabschnittes" (1). Como se ve por las primeras palabras de este párrafo transcripto, aun los rarísimos casos desconcertantes por la diversidad de reacción del cabo central, la cicatriz y el periférico al estímulo eléctrico, Foerster no desecha del todo la posibilidad de explicarlos por la existencia de pocas fibras que hubiesen franqueado el puente cicatricial. Y otra explicación no nos parece más natural y clara que ésta, ya que no puede aludirse a la persistencia de las fibras primitivas, pues la excitabilidad constatóse aun en cabos nerviosos periféricos de más de un año de separados del cabo central. Para admitir aquí la regeneración autógena habría que asegurarse antes de que no existe ninguna continuidad axónica.

Al seccionar Fontana (1775) el ciático en distintas especies de animales y al formular Waller (1852) que el tubo nervioso separado de su centro trófico degenera (2), ya realizaban e interpretaban, sin saberlo, naturalmente, experiencias de merotomía recaídas sobre la neurona. En épocas en que se carecía de técnicas para revelar bien el cilindro-eje, la investigación microscópica de la degeneración nerviosa, inaugurada por Nasse (1839), fué de muy difícil interpretación, máxime que el corte de un nervio provoca la reacción de numerosos elementos: axon, vaina de mielina, células de Schwann, retículo-endotelial, endoneuro, perineuro, etc. Y la teoría y no pocas veces la misma observación de los hechos de la regeneración nerviosa estaban viciadas, desde un principio, por los errores de la teoría sobre la degeneración. No es extraño, pues, que con la creencia de que el cabo periférico no degenera fatalmente, Langier (1864), Nélaton (1864), Schiff (1868) y Bakowiecke (1876) sostuvieran la regeneración del nervio *per prima intentio*, reapareciendo su actividad fisiológica a favor de una simple cicatrización, afirmándose tácitamente la restauración de la neurona

(1) Die Nervenregeneration, pág. 1946. - Handbuch der Neurologie Begründet von Lewandowsky, Zweiter Teil, 2 Abschnitt. Julius Springer, Berlin, 1929.

(2) Al seccionarse el axon, sea en el nervio sea en los centros, la reacción que se provoca es de toda la neurona. Si bien es verdad que en 1856 Waller enunció su ley en estos términos: "Lorsque l'on interrompt un cordon nerveux de façon à empêcher sa régénération le bout périphérique, séparé de son centre trophique, dégénère, tandis que le bout central resté en rapport avec ce centre demeure normal" (**Expériences sur les sections des nerfs**, Gaz. Med.), había descrito anteriormente (1852) alteraciones del cabo central, como lo hace notar Durante: "Waller a donc ici nettement établi par ses expériences, contrairement à ce que l'on répète, que la **portion resté en contact avec le ganglion** ne demeure pas saine, mais dégénère jusqu'à l'intérieur du ganglion" (**Des dégénérescences secondaires du système nerveux**, pag. 42. - Société d'éditions scientifiques, Paris, 1895).

por soldadura del axon, claro está, sin saberlo, porque aun se ignoraba la unidad arquitectural del sistema nervioso. Ranvier (1878) fué el primero, aunque ya Kupfer, His y Forel (1876) emitieron la hipótesis del brotamiento del *cilinder axis*, que rebatió de una manera categórica



Fig. 4. — Porción de la corteza cerebral de conejo en la que se injertó la hipófisis de otro conejo de la misma edad (11 días después de la operación). - Técnica de Cajal, fijación en alcohol. Microfotografía.

la idea de Bakowieke, quien pretendía que suturando con *catgut* se lograba una inmediata fusión del nervio seccionado, restableciéndose las funciones. Tras el enorme esfuerzo de una pléyade de investigadores eminentes armados de técnicas cada vez más analíticas, asombraría hoy que se hablara de la regeneración axónica como mera soldadura de los segmentos proximal y distal. Sin embargo, las experiencias de merotomía recaídas sobre neuronas cultivadas *in vitro*, con el micromanipulador de Chambers o cualquiera de sus modificaciones, como la de Péterfi, plantea la posibilidad de que seccionada la neurita, sobreviva la porción que se ha separado del cuerpo de la célula, siempre que llegue a fundirse con el muñoncito central. En explantos de mesencéfalo de embrión de pollo de siete días, cultivado en plasma, Levi (1926-1927) observa que después de seccionada la neurita mediante el micromanipulador, el penacho de filamentos del extremo distal no desaparece, al contrario, suelen formarse nuevos penachos y el segmento distal, cuyo crecimiento cesaría a las seis o siete horas, con la degeneración consiguiente, puede soldarse con el segmento que permanece en continuidad con el centro trófico y la neurona readquirir así, por fusión, una *restitutio axónica ad integrum*.

Habría que probar que en el caso de unión del cilindro-eje *per prima intentio* no se trata simplemente de una mayor resistencia a la degeneración, más bien que de una regeneración auténtica, o quizás de un crecimiento más rápido del cabo proximal a través del segmento distal.

Las investigaciones de Harrison (1907-1913), de Burrows (1911), M. R. y W. H. Lewis (1912-1925), Ingebrigtsen (1913), Levi (1917-1926), de Oivo (1926), de Kapel, etc., merced a los cultivos *in vitro* de tejido nervioso, han contribuido de un modo brillante al desenlace de la polémica entre monogenistas y poligenistas. No obstante, hay autores, como Spielmeyer (1922-1929), que no ven en los resultados de los cultivos *in vitro* y de la embriogenia experimental una categórica demostración contra la hipótesis catenarista. Admite, desde luego, que los cultivos han comprobado con absoluta claridad que la célula nerviosa embrionaria genera por sí misma el axon, pero no cree que las neuritas acierten por sí solas camino y destino. Para Spielmeyer, como para Braus (1911), al lado del factor ectógeno central existiría siempre el factor autóctono periférico (la célula nerviosa bosquejaría su cilindro-eje, pero ninguna vía típica). Partidario de Hensen y de Held, a despecho de la profunda crítica de Cajal, considera que

en la embriogénesis el *plasmodesmos* es el tutor necesario para la formación de vías específicas y que en la regeneración las células de Schwann funcionan como *neurofibrilloblastos*.

El análisis de los hechos de la embriogenia experimental y de los explantos nerviosos, llevan a Tello (1923) a una conclusión en cierto

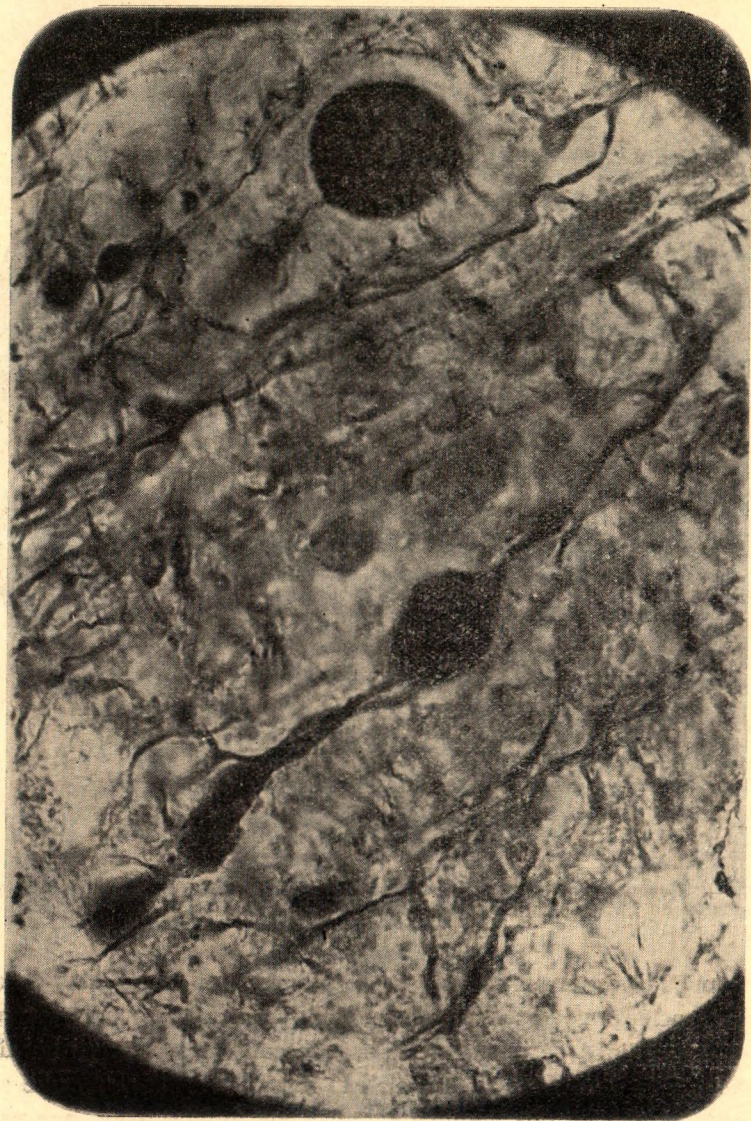


Fig. 5. — Reacción axónica en el punto en que se encuentra la hipófisis que se injertó en la corteza cerebral (el mismo caso de la figura 4).

aspecto antípoda de la de Spielmeier: "La genial idea de Harrison de cultivar *in vitro* pedazos de órganos nerviosos, hizo ver cómo crecían las fibras a partir de las células nerviosas terminadas en la maza amiboide descrita por Cajal (1890) en las fibras del embrión, sin



Fig. 6. — Diversos aspectos de los **tubes nerveux enroulés** de Ranvier y de **elica nervosa** de Perroncito (microfotografía, técnica de Cajal).

que se pueda pensar en puentes protoplásmicos ni en cadenas de células diferenciadoras; estas observaciones, confirmadas por Burrows, que cultivó tejidos de animales de sangre caliente y estudió las fibras formadas por el método de Cajal, M. R. y W. H. Lewis, que substituyeron el plasma por líquidos salinos; por Ingebrigtsen, que repitió *in vitro* los fenómenos fundamentales de la regeneración, y por Levi,

que ha hecho un estudio acabado del asunto, han demostrado, de modo que no deja lugar a dudas, que las vías nerviosas formadoras de las vías centrales y los nervios proceden de las células nerviosas

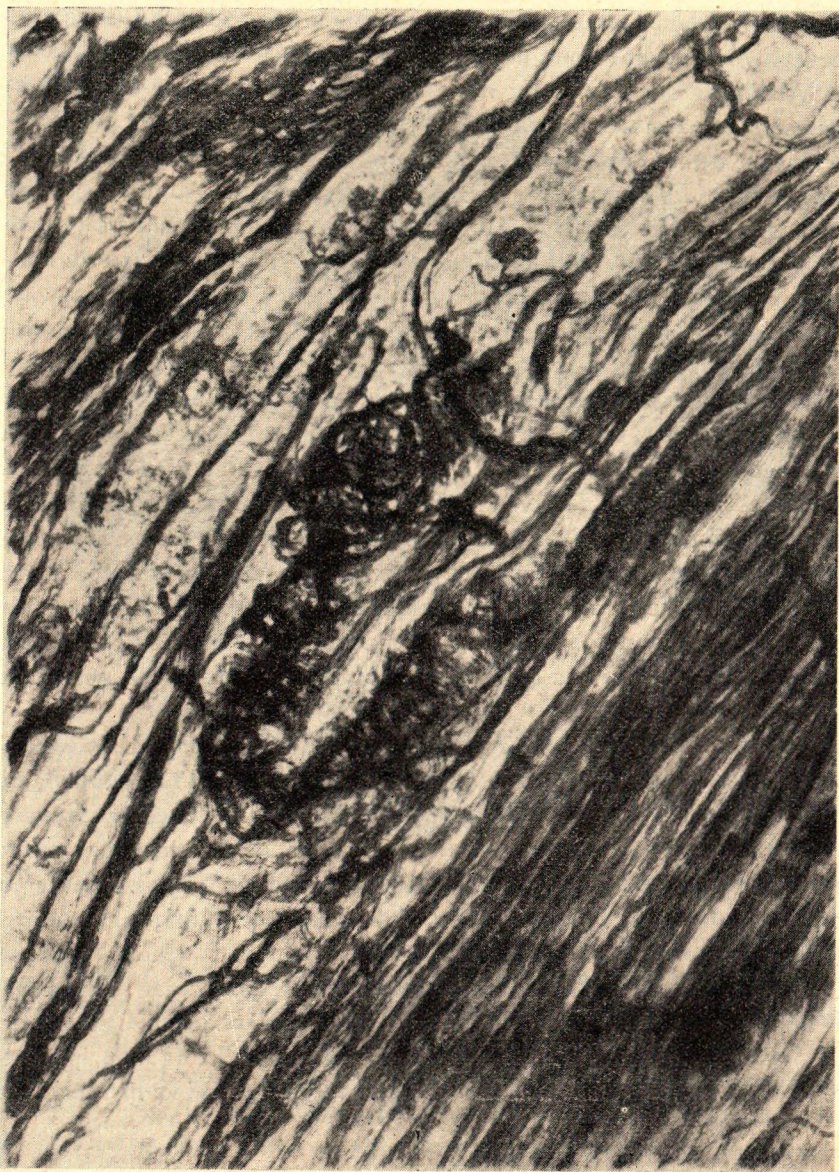


Fig. 7. — Microfografía a gran aumento de un robusto y complejo glomérulo nervioso que afecta la forma de una U.

por un proceso de crecimiento" (1). Cracium (1931) en su reciente libro *La culture des tissus en Biologie expérimentale* (2), en el cual examina los resultados de los cultivos *in vitro* y de la microdissección, es categórico contra la existencia de vías preestablecidas o de tutores en el desenvolvimiento axónico de la neurona: Les recherches sur tissus nerveux *in vitro* ont donc démontré que les vues de His, de Cajal et de Waldeyer sur l'unité du neurone étaient justes et que les fibres nerveuses apparaissent sur les neuroblastes et se développent sans l'intervention des cellules dirigeantes dont Hensen admettait l'existence" (pág. 1403). Es verdad que las condiciones en el explanto no son las mismas que en el organismo, de ahí que los hechos positivos tengan un valor irrevocable, pero no los negativos. En la regeneración de neuronas *in vivo* nadie puede negar la intervención de agentes que no existen en los cultivos *in vitro*: la sistematización, que presupone una interdependencia, nunca podrá verse en los explantos más que de un modo rudimentario, como ya la han podido sorprender Lawrentjew y Grigorieff (1930), notando en campos de cultivo en los cuales existían mioblastos, que el cono de crecimiento se dirigía a ellos, para rematar en anillos y retículo neurofibrillares. Pero gran fuerza probatoria revisten los resultados de los cultivos cuando éstos precisamente concuerdan con la embriogenia y la regeneración experimentales. Y así sucede en lo que se refiere a la capacidad de la neurona mutilada de restablecer su axon por sí misma, de manera que la sección de la neurita, sea en el nervio, sea en los centros, constituye un caso particular de merotomía.

Poco a poco se ha ido mostrando el error de la hipótesis catenarista — insinuada ya por Schwann — de Neumann (1880-1907), de von Büngner (1891), de Wieting (1898), de Ballance y Stewart (1901), de Bethe (1901), de Apathy, de Beard, de Dohrn, etc. y reforzándose la doctrina del brotamiento del cilindro-eje que permanece en continuidad con el cuerpo celular, defendida por Kupfer, His, Forel (1876), Ranvier (1878), Stroebe (1895), Münzer (1902), Modena (1905) ... y en los últimos años, singularmente por Cajal, Perroncito, Lugaro, Nageotte, Marinesco, Tello, Rossi, Fernando de Castro, etc.

En una reciente e interesante relación de Boeke (1930), presentada a la *Gesellschaft deutscher Nervenärzte*, el sabio histólogo de

(1) Ideas actuales sobre el neurotropismo. - Discurso pronunciado, con motivo de su recepción, en la **Real Academia Nacional de Medicina**. - Madrid, 1923.

(2) Masson et Cie., París, 1931.

Utrecht admite con Bethe la existencia de una regeneración autógena como fenómeno raro y sostiene que en un *syncytium* tan erróneo es hablar de cadenas celulares como de un libre brotamiento, atenuando esta afirmación con numerosas explicaciones que acusan un espíritu científico probo, receloso de actitudes extremas.



Fig. 8.— Los aparatos helicoidales se muestran aquí en regresión, por axolisis consecutiva a una pseudo-hipertrofia (microfotografía).

Frente a la ambigüedad de algunas observaciones, no era de extrañar que surgiesen las opiniones más dispares con respecto a la regeneración nerviosa; pero lo que sorprende, historiando las ideas, es la tenacidad con que ciertos autores siguen aferrados a sus primeras concepciones, pese a la luz que nuevas técnicas van proyectando sobre los puntos en litigio. Esto revela que una *prueba* tiene mayor o menor fuerza de convicción según la sensibilidad y el rigor de cada uno, según un coeficiente de creencia o de duda personal (y ocurre que la

duda sea una creencia al revés). Por lo común, toda hipótesis va transformándose, en quien la defiende, en una creencia: empieza apoyándose en hechos positivos o que se presentan así en un momento de nuestro saber y vive largo tiempo después de demostrada su invalidez, de hechos negativos y de argumentos lógicos aun contra los hechos positivos.

Naturalmente, sin atribuir a las células de Schwann funciones de fibrilloblastos, tórnase muy difícil explicar por qué los axones de las vías centrales no regeneran como regeneran los axones periféricos, cuya diferencia esencial estriba, en efecto, en la vaina que aquellos corpúsculos forman en torno de éstos. Pero si bien hay que reconocer la importancia de dicha diferencia, no ha de ser con olvido de muchísimos otros factores también diferenciales que tienen su significación en la vida de la célula nerviosa. De ellos hablaremos, recordando antes que las experiencias de Tello (1911) han probado una regenerabilidad inmanente en las neuronas de la corteza cerebral y cerebelosa, que se manifiesta cuando se injerta en los centro trozos de nervios en degeneración, en los cuales ya están constituidas las bandas de Büngner. La vía experimental que siguió Tello, había sido abierta por Lugaro (1906), con resultados negativos. Pónese de relieve, confrontando los experimentos de ambos autores en este punto, que, como tantas veces, un aparente detalle de pronto es lo más importante. El fracaso de la experiencia de Lugaro debióse a que este autor injertaba, en los centros, fragmentos de nervios cuya sección era muy reciente. En la regeneración neuronal, como en la inmunidad, el buen éxito suele depender de la convergencia feliz de innumerables *detalles*. Ciertamente es que con los injertos intracorticales que también nosotros realizamos, sólo se consigue, en las condiciones en que hasta nuestros días se trabaja, conatos de regeneración que se manifiestan por un crecimiento asistemático de los *cilinder axis*. Hay que reconocer, sin embargo, que los datos son suficientes para permitir la conclusión de la importante influencia de las células de Schwann, fuera de toda metaplasia, en la regeneración axónica. Tello robustece, con numerosos hechos, la hipótesis neurotrópica de Forsmann y Cajal y juzga que no excluye la hipótesis de la *odogénesis* (Dustin, 1910), pues se completan mutuamente. Concreta su pensamiento en estas breves palabras: "Nosotros creemos, con Cajal, que es forzoso atribuir la mayor importancia a las acciones neurotrópicas ejercidas por ciertas materias segregadas por las células de Schwann, en primer término, por las conectivas embrionarias, por

las células de Schultze, etc." (1). ¿Por qué los cabos periféricos trasplantados en los centros no tienen igual eficacia que *in situ*? y ¿por qué los nervios implantados en la corteza estimulan apenas o no estimulan la regeneración axónica si previamente no se han constituido las ban-

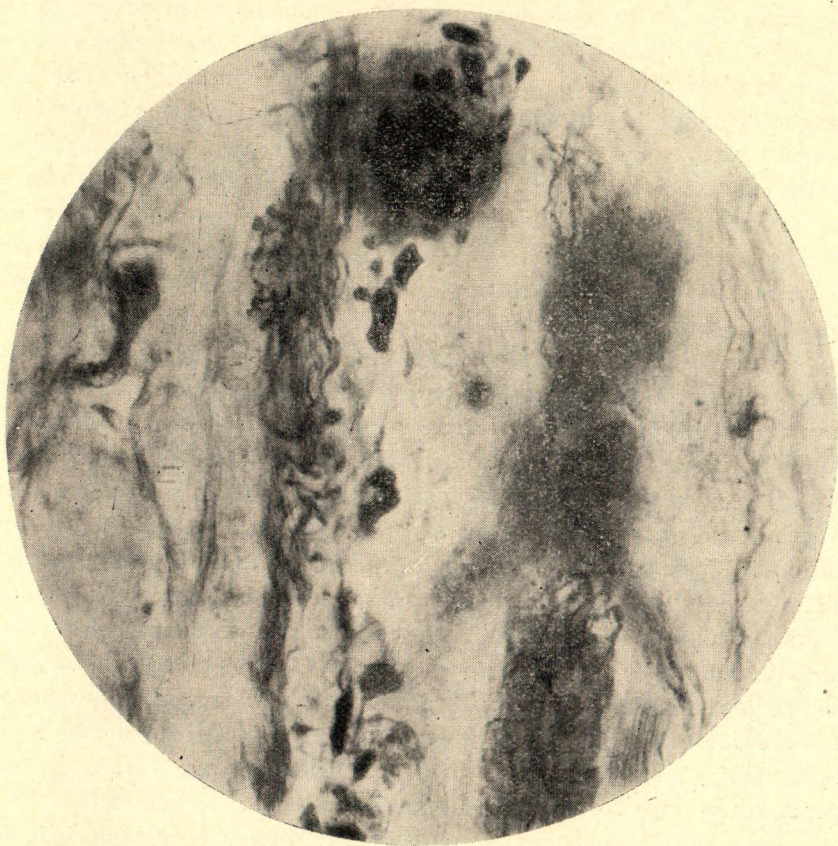


Fig. 9. — Microfotografía de glomérulos nerviosos en lisis, con hinchazones irregulares terminales y de trayecto.

das de Büngner? Cajal y Tello estiman que débese lo primero a que no basta para la regeneración completa la presencia eventual de materias estimulantes, neurotróficas y neurotrópicas. En cuanto a lo segundo, la causa estribaría en que la actividad secretoria de las células

(1) La influencia del neurotropismo en la regeneración de los centros nerviosos. - Trabajos del Lab. de Investig. Biológicas, publicados por Ramón y Cajal, tomo IX, pág. 125.

de Schwann culminaría a partir de la aparición de las bandas de Büngner. La ineficiencia de la regenerabilidad de las neuronas centrales no dependería de condiciones intrínsecas "sino de la ausencia, en el ambiente, de catalizadores capaces de vencer los equilibrios osmóticos de los conos de crecimiento, de estimular enérgicamente su nutrición y de señalarles, en fin, el camino que deben seguir hasta su destino" (1). Si bien Cajal no acepta la función neurogenética que Bethe y otros autores adjudican a las células de Schwann, reconoce que éstas son necesarias para la nutrición y orientación de los nervios periféricos neoformados, y las experiencias de Tello vinieron a probar, precisamente, que su acción no es específica; pero es innegable que el efecto no se hace sentir con idéntica intensidad en cualquier tipo neuronal: aun en iguales condiciones extrínsecas, todas las neuronas no acusan la misma capacidad regeneradora, como todas no presentan la misma resistencia a la degeneración.

Ariens Kappers, que ha tomado con entusiasmo el neurotropismo y con el rótulo de *neurobiotaxis* ha publicado buen número de valiosas investigaciones, Spielmeyer y otros, suponen, sin que siempre sus ideas sobre regeneración nerviosa concuerden, que las células de Schwann *in situ* reciben un influjo diferenciador del cabo central, especies de ondas acaso que obrarían a distancia a la manera de las radiaciones carioquinéticas de Gurwitsch (*mitogenetischer Strahlen*). Podría decirse, en definitiva, que el cabo central se asimilaría, estructuralmente, a las células de Schwann, en cuyo caso, la hipótesis autógena, catenarista, vendría a dar más importancia, y un poco milagrosa, al cabo central que la misma teoría que surge de la realidad del brotamiento como único origen de la neurita regenerada, a despecho de los múltiples factores determinantes, entre los cuales se encuentran, desempeñando un papel primordial, las aludidas células de Schwann.

De Castro (1930) destaca el hecho de que en el restablecimiento de las conexiones interneuronales, en la regeneración del simpático catenarista, el crecimiento del axon es independiente de toda influencia de la célula de Schwann, como se ha mostrado que sucede en la regeneración de las raíces posteriores de los nervios raquídeos (Lugaro, Cajal, Lorente de Nó, D'Abundo, etc.).

Boeke admite, basándose sobre todo en sus observaciones relativas a la regeneración de la red periterminal y en las experiencias de

(1) Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso. - Tomo II, pág. 386. - Imprenta de hijos de Nicolás Moya, Madrid, 1914.



Fig. 10. — Campo microscópico de una sección longitudinal del ciático de un conejo, un poco distante del plexo cicatricial (56 días después de la operación, consistente en unir el cabo periférico y el central por intermedio de un ganglio raquídeo de otro conejo de la misma edad; en otros casos se hicieron injertos heterócronos y heteróclitos). Repárese en la relativa abundancia y en el comportamiento de los cilindros-ejes, comparando esta figura con las figuras 11, 12 y 13, que corresponden a la misma sección del mismo nervio, pero en regiones cada vez más alejadas del ganglio injertado (dirección periférica).

Levi recaídas en explantos, que la neurita no desaparece fatalmente una vez seccionado el nervio y que la banda de Bürgner estaría constituida por ella y las células de la vaina: para el investigador holandés existiría una diferenciación *in loco* de las neurofibrillas, en el seno del neuroplasma que hubiera resistido la destrucción.

Con un criterio un tanto simplicador de la compleja fisiología y fisiopatología celulares, Marinesco (1922) sostiene que gracias a los modernos progresos de la Bioquímica, se puede reducir la actividad de la célula a la de los fermentos. Al sabio profesor de Bucarest se deben importantes y numerosas contribuciones al esclarecimiento de la degeneración y regeneración de la neurona. Ya en 1907 llamaba la atención sobre el papel de los fermentos en la degeneración walleriana; partiendo de las observaciones químicas de Halliburton y de Mott, admite que la mielina sufre un proceso de hidrólisis y el cilindro-eje, de proteolisis, bajo el influjo de los fermentos. Y he aquí una vez más como el concepto de la regeneración depende, en gran parte, del concepto que se tiene de la degeneración. Para Marinesco, los procesos regenerativos son fundamentalmente procesos de fermentación, cuya importancia Cajal había sentido, entrevisto, expresado claramente, mas no demostrado. Marinesco acentúa sobre todo la significación de las oxidasas: "Pour la croissance comme pour la régénérescence des fibres nerveuses, l'activité des oxydases est un phénomène essentiel" (1). Pero cree con Nageotte que las células de Schwann *construyen el nervio y las neuritas, se alojan en él*, atenuando un poco esta conclusión del sabio histólogo del Collège de France: "pour l'architecture définitive des fibres nerveuses, le syncytium de Schwann joue un rôle décisif" (loc. cit. pág. 388). En su reciente estudio *Recherches sur la structure physico-chimique de la cellule nerveuse et sur le rôle des ferments dans les phénomènes de la vie du neurone* (2) hace notar que tanto en los animales homotermos como en los poiquilotermos, los fenómenos de regeneración de las fibras nerviosas apuntan, en la extremidad del cabo central, por la aparición de oxidasas, que ya a las treinta horas se perciben. La relación de los axones en crecimiento con las células de Schwann, describela en estas líneas:

"Quoique la méthode des oxydases ne permette pas de distinguer la structure du syncytium de Schwann, on voit par la coloration du

(1) Du rôle des ferments oxydants dans les phénomènes de la vie. - Libro en honor de D. S. Ramón y Cajal, tomo I, pág. 387, Madrid, 1922.

(2) Revue Belge des sciences médicales, tome II, N° 5, 1930.

fond par l'érythrosine que les fibres de nouvelle formation circulent dans les travées du syncytium et changent de direction suivant ces dernières" (1).

Nosotros hemos emprendido, solo, primero, luego en colaboración con Arana y Gomensoro, el estudio de algunos factores determinantes

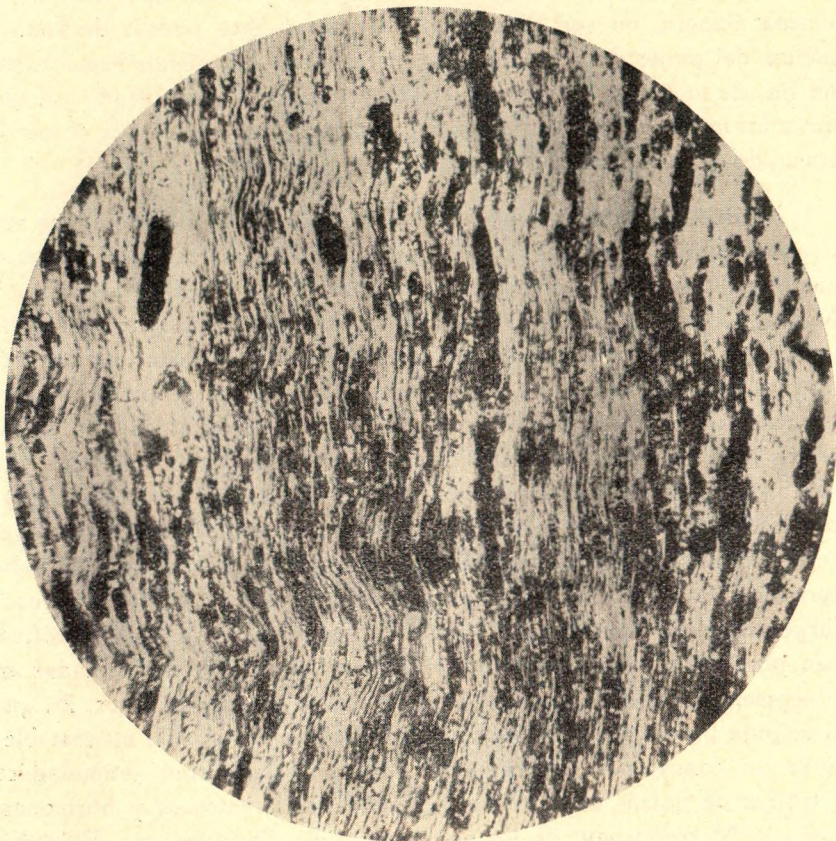


Fig. 11. — El mismo nervio de la figura anterior, en la zona en que alternan aun cilindros-ejes en degeneración y cilindros-ejes neoformales.

de la regeneración neuronal. Y para descartar los factores locales de los factores generales, procuramos que un mismo animal sea a la vez el operado y el testigo, sometiéndolo a la sección simultánea de nervios pares, por ejemplo, los dos ciáticos, en uno de los cuales se hace actuar el agente cuya significación quiere precisarse y en el otro no, dejando

(1) Loc. cit.

que en éste se exprese la regeneración espontáneamente. En la interpretación de la influencia que ejerce un factor cualquiera que obra *in situ*, quedan esquivadas de un solo golpe las complicaciones del estado fisiológico o patológico de un animal, que muy pocas veces es de fácil y seguro diagnóstico, de la mayor o menor resistencia a la operación (dos animales de una misma especie y edad, operados de la misma manera, no son equivalentes desde muchos puntos de vista y menos del punto de vista de la regeneración), del metabolismo basal, en fin, de todas las diferencias constitucionales. Consiguiendo así que haya un *nervio testigo* en idéntico ambiente fundamental que el nervio sometido a un estímulo regenerador determinado.

Teniendo en cuenta que las células de los ganglios raquídeos son ricas en oxidasas y que los mencionados ganglios raccionan intensamente en trasplantes, como lo han probado Nageotte, Marinesco y Minea, Cajal, O. Rossi, Dustin, etc. nos propusimos examinar si la velocidad de regeneración en los dos ciáticos de un mismo animal, era distinta, abandonado uno a los factores normales del propio organismo y puesto el otro bajo la influencia de un ganglio raquídeo. No entraremos aquí en los interesantes pormenores de reacción neuronal, tan bien descritos en los respectivos trabajos de los investigadores citados, concretándonos a decir que el injerto de ganglio acelera la regeneración. Los cilindros-ejes del moñón central logran invadir el cabo periférico, entrecruzándose en pequeños fascículos (Fig. 2). Dos cosas surgen de esta experiencia: 1º que los axones unidos al centro trófico, han progresado hacia las bandas distantes de Büngner, formadas en el segmento periférico, sin el encaminamiento de ningún tutor; 2º, que al empuje propio del cono de crecimiento, que por sí sólo no restablecería las conexiones interrumpidas, se suma la acción estimuladora y trófica de quizás cuantos cuerpos químicos, fermentos y hormonas, como la *Nekrohormon* de los endocrinólogos alemanes, etc. El poder neurotrópico de Forsmann, Cajal, Tello y Ariens Kappers, se presenta como una de las causas inmediatas importantes que determinan la sistematización nerviosa inter-neuronal, neuro-muscular, neuro-sensorial, etcétera, y como uno de los activos factores exógenos de la diferenciación morfológica de la neurona. Naturalmente que la significación biológica de los tropismos, en los procesos de crecimiento y morfogénesis, sea en el reino animal, sea en el reino vegetal, es bastante limitada y siempre se agrega a complejísimos mecanismos químicos intracelulares, hormónicos, determinantes hereditarios mal conocidos o ig-

norados (genes, etc.). Pero nos parece exagerada la reacción del profesor Boeke contra el neurotropismo tal como lo han defendido Cajal y Tello. Ciertamente que el neurotropismo sólo jamás podrá darnos explicaciones satisfactorias de la totalidad de los procesos regenerativos, y

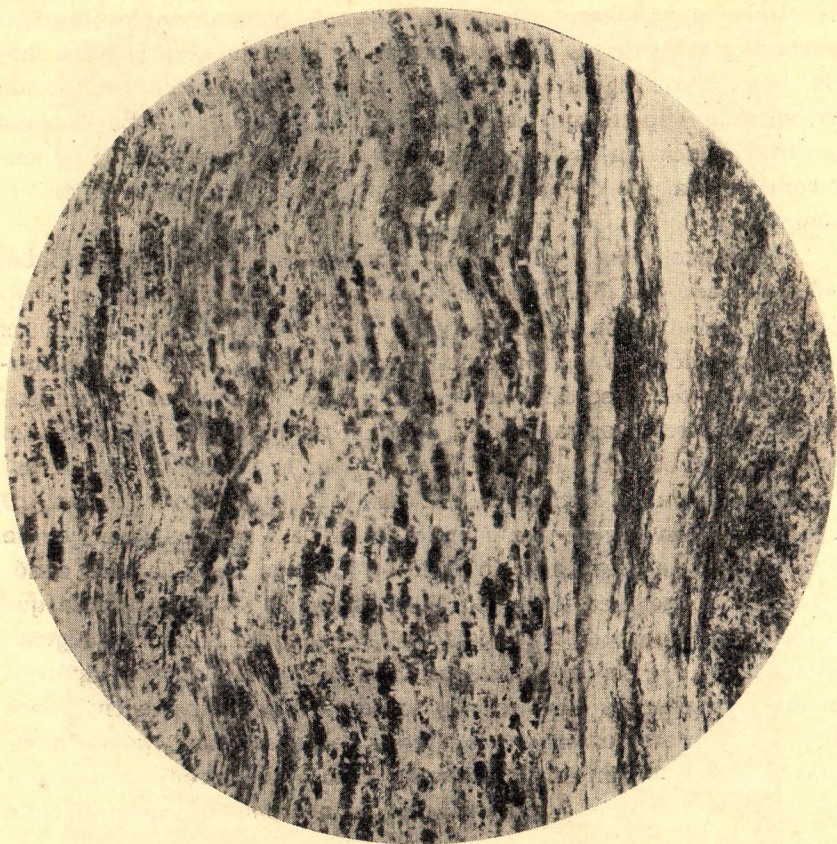


Fig. 12. — Microfotografía de un corte longitudinal del ciático (el mismo caso de la fig. 10), en la región en que persisten fibras en regresión, pero aun no hay axones regenerados.

creo que nadie ha puesto tanta ilusión en él, emitiendo una tesis tan simple y extrema, que excluya la acción convergente de otros factores. En el hombre aun más profundo y anti-sistemático existe siempre un esquematizador que tiende a esclarecer la realidad simplificándola (a veces, acaso, la oscurezca complicándola), de ahí que el descontento por cualquier explicación de los hechos suele ser fecundo: *lo difícil es reaccionar a la medida.*

¿Cómo concebir las conexiones nerviosas constantes si no hubiera cierta atracción del soma y de las dendritas de unas neuronas sobre el axon en crecimiento de otras neuronas? ¿Cómo explicarse que las fibras que surgen del núcleo rojo se dirijan a la médula y los de la columna de Clarke, por ejemplo, al cerebelo y que los cilindros-ejes de las células ganglionares raquídeas vayan a rematar en los órganos sensoriales y los de las células motoras de la médula, en la placa motriz? Los centros organizadores de Spemann o una complejísima acción armónica de todo el organismo, intervendrán, como quiere Boeke; pero nuestros conocimientos actuales no nos permiten descartar que el neurotropismo sea uno de los factores importantes en aquella acción armónica (1).

Marinesco, Minea y Walter, contrariamente a O. Rossi y Zalla, han observado que la tiroides obra, por su hormona, de modo positivo sobre la regeneración de los nervios. Nosotros hemos buscado si las glándulas endócrnes ejercen alguna acción trópica sobre las cilindro-ejes después de su sección, sea en los nervios, sea en los centros encefalo-medulares. Con tal motivo, hundimos o simplemente pusimos en contacto, el cabo central de un nervio ya en una cápsula suprarrenal trasplantada, ya en la tiroides, etc. Sin estar aun autorizado por los hechos para concluir de una manera definitiva, podemos decir que no se manifiesta una franca acción neurotrópica en las glándulas endócrinas. La abundancia de tejido conectivo suele ser una barrera que no franquea el cono de crecimiento y que perturba la marcha regeneradora (Fig. 3). En la corteza cerebral hemos implantado hipófisis enteras y fragmentos de la misma, con dudosos conatos regenerativos (Fig. 4 y 5). Pero aunque en los injertos no descubramos que las glándulas de secreción interna ejerzan un influjo neurotrópico, no significa, claro está, que no suceda así con las neuronas que naturalmente penetran en ellas, como en el caso de la suprarrenal, o que a ellas envíen su expansión nerviosa. Algunas veces nos pareció notar, por otra parte, una mayor actividad en el cabo central del lado del injerto que en el nervio testigo, pero son copiosos los glomérulos y aparatos heli-

(1) A propósito de las fuerzas inmanentes del **primordium** del axon, Tello le pone algunos reparos (véase la nota de la pág. 117 de la versión castellana de la obra de Woollard **Recientes adquisiciones en Anatomía**. - Marota, editor, Madrid, 1930).

Recordemos también las experiencias Ingvar (1920) que en cultivos **in vitro** prueban una acción neurotrópica de la corriente galvánica y las de May (1923-1927) que muestran la influencia recíproca del sistema nervioso sobre los epitelios y de los receptores sobre aquél.

coidales: *tubes nerveux enroulés* de Ranvier, *elica nervosa* o *formazioni elicoidali* de Perroncito, ovillos y aparato de Perroncito de Cajal, *appareils en spirale* de Marinesco y Minea, *gomitoli* de Lugaro, *figures spirales* de Ranvier-Perroncito de Tinel.

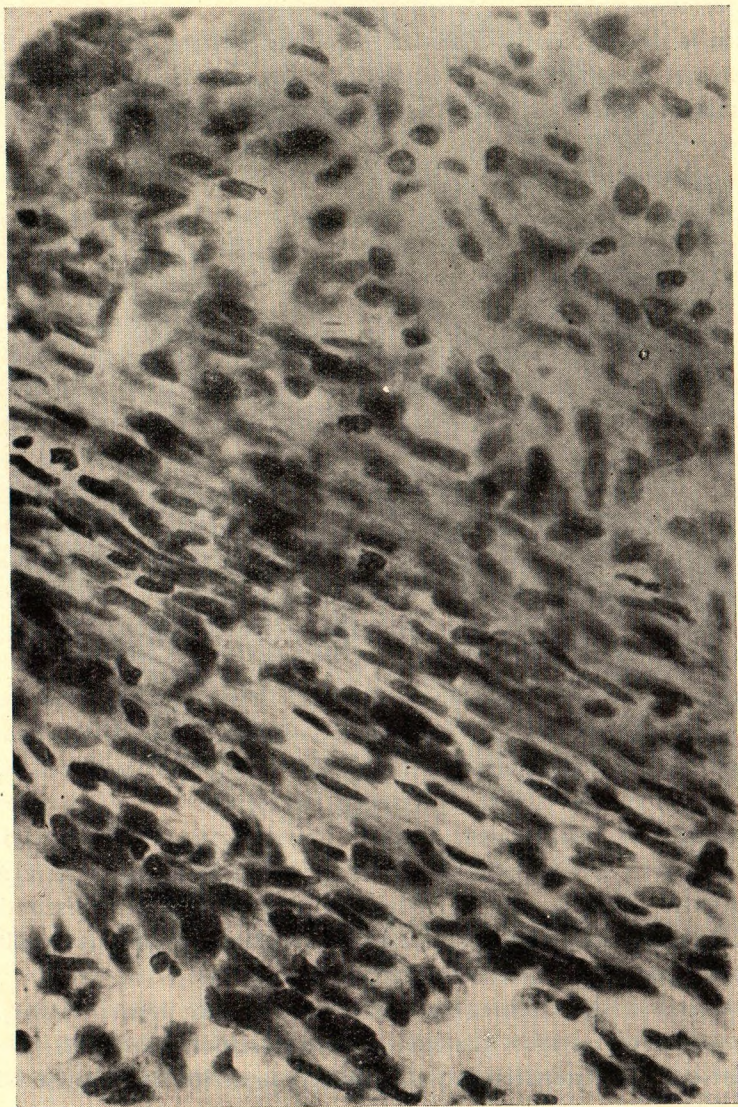


Fig. 13. — (Experiencia de la fig. 10. - Microfografía de una zona periféricamente alejada del ganglio injertado, en la cual abundan las células proliferadas, sin que se acuse ni una neurita en neoformación.

Los *tubes nerveux enroulés*, cuyo descubrimiento debemos a la sagacidad del ilustre sabio francés, no corresponden, aunque en el fondo constituyan el mismo fenómeno esencial, a todas las modalidades de la *elica nervosa* de Perroncito: antes de las pesquisas de Cajal y de Perroncito, se ignoraban las colaterales recurrentes con todo su lujurioso retoñamiento.

En la descripción de Ranvier llámaseles *hechos bizarros* de la regeneración, que desconciertan por sus vueltas bastante regulares, de las cuales no puede dar satisfactoria explicación una actividad exuberante en un espacio estrecho: "Je passe maintenant aux faits bizarres qui se montrent pendant la régénération des nerfs" . . . "le premier que je vous signalerai est l'envoulement de deux tubes nerveux l'un autour de l'autre" (1). De variadisima morfología y complejidad son los aparatos helicoidales que se observan en nuestras preparaciones. Hállanse gruesas fibras recurrentes que luego de haber retrocedido un trayecto variable, rodean las fibras contiguas a la manera de una corbata, y girando en sentido contrario, siguen su curso primitivo, vale a decir que si eran destrógiras al ascender, vuélvense levógiras al descender; a veces una fibra espesa es el eje de un manojo más o menos intrincado de fibrillas amielínicas, circuido a su vez por otra fibra tan espesa como la primera; encuéntranse fascículos de diez a veinte fibras envuelto por una, dos o tres que corren ya en el mismo sentido, ya en sentido contrario (levógiras y destrógiras, ascendentes y descendentes) y cerca de fibras que contornean a otra mediando gran espacio entre ambas, no obstante alojarse en la vaina de Schwann, de flojas vueltas de espira, se ven hacecillos de finas fibras con notables ensanchamientos de trayecto, que envuelven en espiras prietas, fibras gruesas y sinuosas. . . Hay glomérulos fusiformes, aparatos cilíndricos, en U, etc., algunos de los cuales reproducen las figuras 6 y 7. La axolisis, en los aparatos helicoidales, iniciase, previa una pseudo-hipertrofia con irregulares hinchazones, tanto en la periferia como en el centro, en los extremos como en el medio, de modo continuo o discontinuo (Figs. 8 y 9), dependiendo de las relaciones topográficas de las fibras que los integran con la *zona germinal* de Cajal.

Además de los autores anteriormente citados, muchos otros han descripto los glomérulos que nos ocupan (Deineka, Modena, Doinikow, etc.), discutiéndose sobre el mecanismo que los origina. Conviene

(1) Leçons sur l'histologie du système nerveux. - Tome II, págs. 75, 76.

recordar que ellos no aparecen en los centros nerviosos; que en las raíces posteriores Lugaro pudo observar “una fibra que descriveva sette giri di spira assai ravicinati intorno ad alcune fibre” (1); que en la regeneración del nervio óptico, a pesar de las semejanzas con los

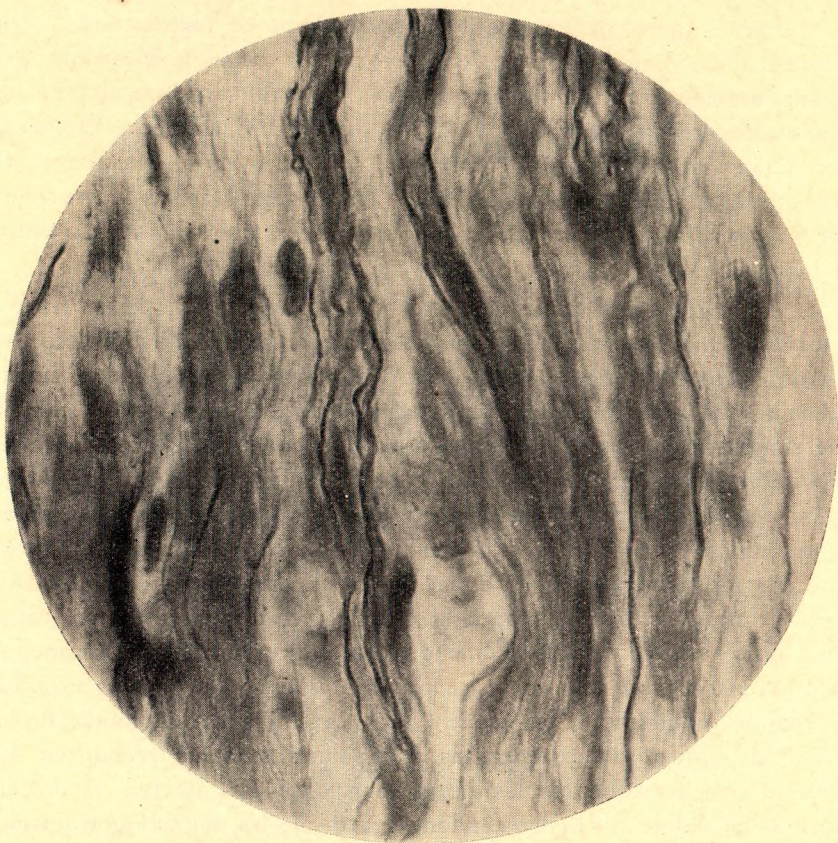


Fig. 14. — Microfotografía de la región **aneurítica**, en la que se notan largas fibras conjuntivas que parecen axones.

otros nervios, puesto de relieve por Tello, no existen verdaderos aparatos helicoidales; y que los tubos nerviosos preganglionares, como lo consigna Fernando de Castro recientemente (1930), tienen poca tendencia a generarlos. De todos estos múltiples comportamientos, sólo se deduce con evidencia una conclusión negativa: el obstáculo que

(1) Osservazioni sui **Gomitoli** nervosi nella rigenerazione dei nervi. - Rivista di patologia nervosa e mentale. - Vol. XI, fasc. 4, 1906.

encuentra en su camino el cono de crecimiento no basta para una explicación satisfactoria de las formaciones helicoidales ni se concibe, como creyeron Marinesco y Minea en otro tiempo, que sean trazadas por la disposición de células de Schwann, sobre cuyas propiedades *axoplásticas* insiste modernamente Spielmeyer.

Para Lugaro, deberíanse a la concurrencia de tres factores: "alla genesi dei gomitoli nervosi concorrono gli ostacoli meccanici e il disorientamento chemiotattico unito ad una notevole intensità di stimolo all'accrescimento" (1). Cajal, Perroncito, Marinesco y Fernando de Castro acentúan que la condición necesaria para que aparezcan los aparatos helicoidales en las fibras en regeneración, es la presencia de vastas *cámaras digestivas* que únicamente se producen en las fibras mielínicas espesas.

A priori no cabe negar la posibilidad de una patología del neurotropismo, una especie de *distropismo* del cono de crecimiento, pero con la desorientación neurotrópica, muy hipotética, desde luego, no se hace mucho más inteligible la génesis de los glomérulos. El cambio de rumbo de los axones no implica mayor tendencia a girar sobre un eje que cuando sigue su dirección normal. Si dentro de un fino y largo tubo de vidrio ponemos un cilindro de modo que entre ambos quede una angosta cámara vacía y por ésta hacemos progresar un hilo flexible con los movimientos de quien va a enhebrar una aguja, veremos que el hilo describirá vueltas helicoidales alrededor del cilindro. ¿Será tan simple el mecanismo que engendra los aparatos de Perroncito? Quizás sea mucho más activo su proceso, a la manera de los zarcillos y plantas volubles en los cuales Sachs y Dárwin han analizado, a favor de ingeniosas experiencias, la llamada *nutación revolutiva*. Es verdad que normalmente las fibras nerviosas no afectan, al crecer, formas elicoidales ni tienen tendencia, a despecho del estereotropismo, a enredarse en un tutor; pero parece probado que el cono de crecimiento no avanza en recta propulsión, sino con cierta *nutación revolutiva*, merced a la cual penetra los tejidos. Y se explicaría por desigual multiplicación de las partículas que componen su masa (neurobionas de Cajal), como se explica por desigual multiplicación de las células de la yema terminal, las voluntas de las convolvuláceas. El empuje regenerativo, por un lado, y por otro, el obstáculo que el cono de crecimiento encuentra en su trayecto más o menos sinuoso, así

(1) Loc. cit., pág. 10.



Fig. 15. — Movimiento amiboideo de las células del ganglio raquídeo cinco días después de la sección de las raíces posteriores (perro joven).

como las condiciones favorables de la *cámara digestiva* y acaso también del estereotropismo, exagerarían los movimiento de *nutación* del cono terminal.

En nuestras numerosísimas preparaciones, nunca hemos podido sorprender células de Schwann en neurofibrillogénesis. Acelerando los procesos regenerativos mediante los factores más diversos, no hemos podido persuadirnos de que hubiera un fatal paralelismo entre la aceleración de la *neurofibrillogénesis* y la multiplicación de las células de Schwann. De donde se desprendería la existencia de factores *axo-genéticos* que actuarían directamente y no a través de los corpúsculos referidos. Además, el hecho inverso también se observa: una exuberante proliferación de las células de Schwann no siempre es seguida de una aceleración regenerativa del cilindro-eje. En las figuras 10, 11, 12 y 13, muéstrase el agotamiento de las neurofibrillas en un mismo cabo periférico, a medida que éste se aleja del *plexo cicatricial* de Cajal, no obstante existir una copiosa proliferación celular. Hemos notado manojos de fibras discontinuas y flexuosas, que si a primera vista impresionan como nerviosas, bien examinadas no dejan lugar a duda de que se trata de fibras conjuntivas (Fig. 14).

Con el propósito de averiguar si las células de Schwann son fuentes secretorias de alguna substancia *neurógena*, como tienden a demostrarlo los trabajos de Cajal y Tello, emprendimos en estos momentos, en colaboración con Arana, un plan de experiencias sobre cuatro series de conejos: se seccionan los dos ciáticos simultáneamente en su tronco de origen y después de un tiempo, se quita sangre del corazón y se inyecta en la cicatriz de un solo flanco de conejos sometidos a un corte o a un congelamiento bilateral de aquel mismo nervio, en el mismo instante, el otro flanco recibe una inyección de sangre o de suero de un conejo normal. Las inyecciones se repiten regularmente. Si existe secreción de alguna substancia *neurógena*, es de esperar que se encuentre en el suero y que un nervio regenere más pronto aumentando la secreción de un animal con la de otro animal en plena actividad regeneradora. En la regeneración hepática, por extirpación de trozos de hígado, Carnot halla que el suero posee un poder *citógeno*, de modo que inyectado en otro animal de la misma especie, provoca una división celular difusa en el hígado de éste. Nada podemos adelantar nosotros de los resultados de nuestras experiencias, que las hemos encaminado con toda la prudencia que exigen las innumerables complicaciones de tales problemas biológicos.

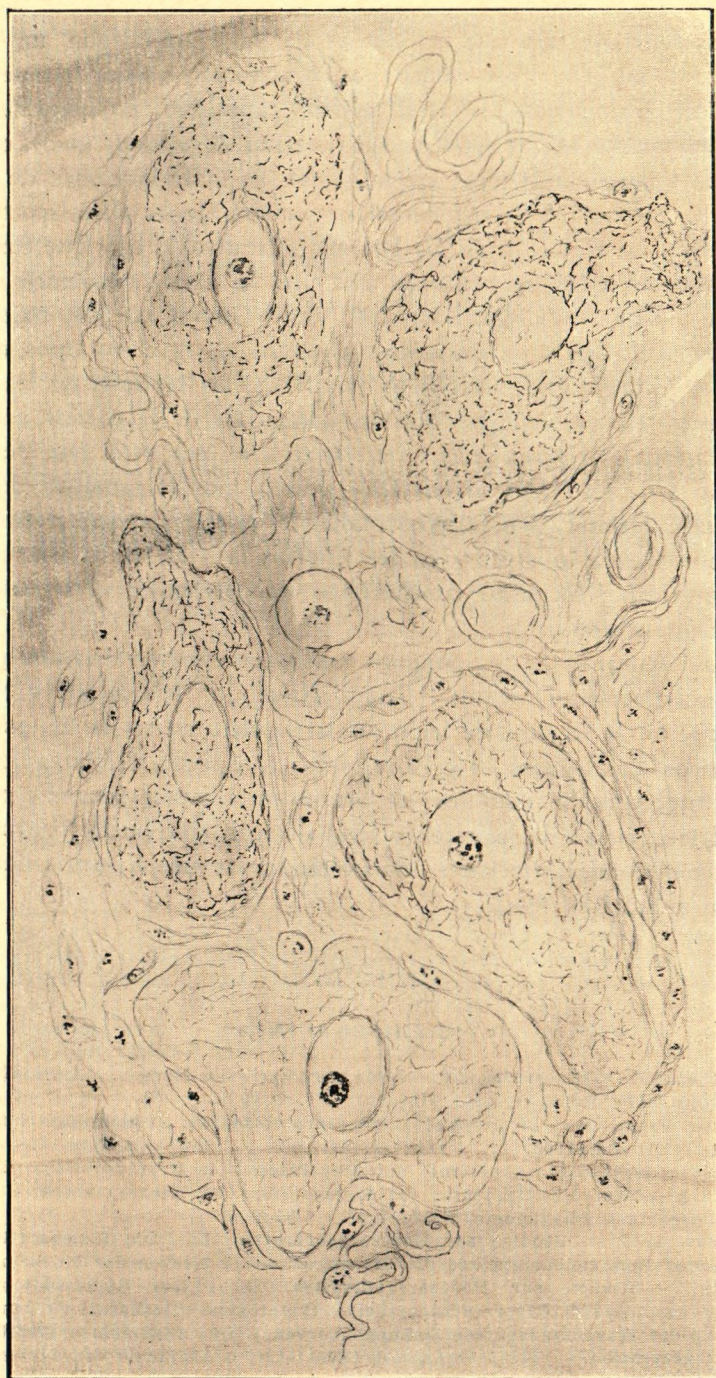


Fig. 16. — Varios aspectos del soma en la reacción provocada en los ganglios raquídeos por sección de las raíces posteriores (perro joven, 5 días de operado).

Evidenciado está que las células de Schwann juegan un papel importante en la regeneración del axon, pero nos parece que no debe atribuirse únicamente a ellas la mayor capacidad regeneradora en comparación con lo que sucede en los centros. A parte de que el efector también tiene su influencia (recuérdense las investigaciones de Tello y Boeke respecto a la regeneración nerviosa de la placa motriz, de los huesos de Khüne y de los botones gustativos), hay que convenir que así como todas las neuronas no tienen la misma resistencia a una injuria cualquiera (Cajal, Nageotte, Vogt, Guyon, etc.) ni regeneran con idéntico ímpetu en un mismo ganglio, los diversos tipos neuronales que constituyen las células raquídeas, las motoras de las astas anteriores y las simpáticas, por un lado, y las de la corteza cerebral y cerebelosa, las gangliónicas retinianas, etc., por otro, han de estar investidos de un poder regenerador propio, aun en igualdad de condiciones exteriores, que experimentalmente es casi imposible conseguir (en los cultivos *in vitro* y en los injertos la vida de la neurona es muy precaria para sacar conclusiones categóricas en el sentido que hemos apuntado).

Las neuronas de los ganglios raquídeos cuentan con una plasticidad relativamente notable (Cajal, Nageotte, Marinesco y Minea, etc.) que no se advierte en las otras, ni siquiera en las de los ganglios simpáticos. Las figuras 15 y 16 reproducen aspectos celulares que son como fotografías instantáneas de movimientos amiboideos. Es posible que el mecanismo de la excentricidad nuclear, que puede provocarse, por ejemplo, con inyecciones de nicotina, corra más a cuenta del citoplasma que del núcleo.

BIBLIOGRAFIA

Bethe, 1901. — Ueber die Regeneration peripherischer Nerven. - Arch. für Psychologie, XXXIV Bd.

— Zur Frage von der autogenen Nervenregeneration. - Neurologisches Centralblatt, XXII Bd. 1903.

— 1903. — Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, Leipzig.

— 1907. — Neue Versuche über die Regeneration der Nervensfasern. - Archiv für die gesammte Physiologie, CXVI Bd.

Boeke, 1916. — Studien zur Nervenregeneration, I. - Die Regeneration der Motorischen Nervenelemente und die Regeneration der Nerven der Muskelpindeln.

— 1917. — Studien zur Nervenregeneration, II. - Die Regeneration nach Vereinigung ungleichartiger Nervenstücke (heterogene Regeneration), und die Funktion der Augenmuskel - und Zungennerven - Die allgemeinen Gesetze der Nervenregeneration. - Verhandelingen der Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam Deel, XIX N^o 5.

Boeke and Heringa, 1924. — Tactiles corpuscles and protopathic sensibility of the skin in a case of nerve-regeneration. - Koninklijke Akademie van Wetensch. Amsterdam, Proceedings, Vol. XXVII, Nos. 9 and 10.

Boeke, 1930. — De-und Regeneration des peripheren Nervensystems. - Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, CXV Bd.

Borst, 1930. — Rigenerazione. - Anatomia Patologica, Aschoff, traduc. ital. Sigon, Unione tipografico-editrice torinese.

Büngner (V.), 1891. — Über die Degenrations-und Regenerations-vorgänge an Nerven nach Verletzungen. - Zieglers Beiträge, X Bd.

Burrows (M. T.), 1911. — The growth of tissues of the chick embryo outside the animal body with special reference to the nervous system. - Journal Exper. Zool. X Vol.

Cracium, 1931. — La culture des tissus en Biologie expérimentale. - Masson et Cie., Paris.

De Castro (F.). — Recherches sur la dégénération et la régénération du système nerveux smpathique. - Quelques observations sur la constitution des synapses dans les ganglions. - Travaux du Laboratoire de Recherches Biologiques de l'Université de Madrid. - Publiés par S. Ramón y Cajal. - Tome XXVI, fascicules 3ème. et 4ème, 1930.

Deineka, 1908. — L'influence de la temperature sur la régénération des fibres nerveuses. - Folia neurobiologica II Bd.

Doinikow, 1911. — Beiträge zur Histologie und Hisopathologie des peripheren Nerven. - Histologische und Histopathologische Arbeiten, Nissl-Azheimer, IV Bd. 3 Heft.

Dustin, 1910. — Le rôle des tropismes et de l'odogénèse dans la régénération du système nerveux. - Arch. de Biologie, tome XXV.

Durante, 1895. — Des dégénérescence secondaires du système nerveux. - Société d'éduations scientifiques, Paris.

Forsmann, 1900. — Zur Kenntnis der Neurotropismus. - Beiträge zur Pathologische Anatomie z. u. allgemeine Pathologie.

Foerster, 1929. — Die Nervenregeneration. - Handbuch der Neurologie Begründet von Lewandowsky, Zweiter Teil, 2 Abschnitt. - Julius Springer, Berlin.

Grigorieff, 1929. — Anatomischer Anzeiger, LXVIII Bd. - Cit. de Tello.

Guyon, 1921. — Résultats anatomiques et fonctionnels observés au cours de la cicatrisation des nerfs chez le chien. - Revue neurologique Nos. 9-10.

Harrison, 1907. — Experiments in transplanting limbs and their bearing upon the problems of the development of nerves. - The Journal of Experimental Zoology, Vol. IV, N° 2.

—Regeneration of peripheral nerves. - The Anatomical Record, Vol. VII, N° 4, 1908.

—The life of tissues outside the organism from the embryological standpoint. - From the Transactions of the Congress of American Physicians and Surgeons, IX, 1913.

Ingebrigtsen, 1913. — Studies of the degeneration and rgeneration of axis cylinders *in vitro*, Journal Exp. Med. XVIII Vol.

—Regeneration of axis cylinders *in vitro*. - Journ. Exp. Med. XVIII Vol.

Ingvar, 1920. — Reaction of cells to the galvanic current in tissue cultures. - Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. XVII Vol.

Kappers (Ariens), 1907. — Die phylogenetische Verlagerungen der motorischen Oblongata-Kerne, ihre Ursache und ihre Bedeutung. - Neurologisches Centralblatt, 1907.

—1917. — Further Contributions on Neurobiotaxis. - The Journal of Comparative Neurology, Vol. 27, N° 3.

—1922. — Phenomena of neurobiotaxis in the optic system. - Libro en honor de D. Santiago Ramón y Cajal, Madrid, 1922.

—Dixième contribution à la théorie de la neurobiotaxis, L'Encéphale, 17.

Lawrenfjew und Grigorieff, 1930. — Anatomischer Anzeiger, cit. de Boeke.

Levi (G.), 1907. — Intorno a la cosiddetta rigenerazione collaterale dei neuroni radicolari posteriori. - Monitore Zoologico Italiano, anno XVIII, N° 4.

- 1926.— *Richerche sperimentali sovra elementi nervosi coltivati in vitro.* - Arch. f. Exp. Zellf. II Bd.
- 1927.— *Trattato di Istologia.* - Unione tipografico-editrice torinese.
- Lewis (W. H. and M. R.),** 1925. — The behavior of cells in tissue cultures. - General Cytology. - Cowdry, The University of Chicago Press.
- Lorente de Nó,** 1921. — La regeneración de la médula espinal en las larvas de batracio. - Trabajos del Lab. de Invest. Biológ. publicados por Cajal. - Madrid.
- Lugaro,** 1901. — Sulla legge di Waller. - Rivista di patologia nervosa e mentale. Vol. VI, fasc.5.
- 1905.— Zur Frage der autogenen Regeneration der Nervenfasern. - Neurologisches Centralblatt, № 24.
- Osservazioni sui **gomitoli** nervosi nella rigenerazione dei nervi. - Rivista di patologia nervosa e mentale, Vol. XI, fasc. 4, 1906.
- Sul neurotropismo e sui trapianti dei nervi. - Idem, fasc. 7.
- Sulla presunta rigenerazione autogena delle radici posteriori. - Idem, fasc. 8.
- Weiteres zur Frage der autogenen Regeneration der Nervenfasern. - Neurologisches Centralblatt, № 17, 1906.
- 1906.— Ancora un'esperienza contro l'autorigenerazione delle fibre nervose. - Rivista di patologia nervosa e mentale, Vol. XI, fasc. 6.
- Marinesco,** 1907. — Plasticité et amiboidisme des cellules des ganglions sensitifs. - Revue neurologique, Núm. 21.
- Marinesco et Minea,** 1907. — Recherches experimentales et anatomopathologiques sur les lésions consécutives à la compression et à l'écrasement des ganglions sensitifs. - Folia neurobiologica, I Bd.
- May (R. M.),** 1923. — Rapport des nerfs avec la dégénérescence et la régénération des papilles gustatives. - Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, 16 février.
- 1927.— Modifications des centres nerveux dues à la transplantation de l'oeil, etc. - Thèse, Liège.
- Modena,** 1905. — Die Degeneration und Regeneration des peripheren Nerven, etc. - Arbeiten aus dem Institut für Anatomie und Physiologie des Centralnervensystems, Herausgegeben von Prof. Heinrich Obersteiner.
- Nageotte,** 1907. — Etude sur la greffe des ganglions rachidiens, Anatomischer Anzeiger, XXXI Bd.
- Note sur l'apparition precoce d'arborisations pericellulaires. - Comptes rendus des Séanc. de la Société de Biologie, 13 avril, 1907.
- Recherches experimentales sur la morphologie des cellules et des fibres des ganglions rachidiens. - Revue Neurol. Num. 8, 1907.
- Mott and Halliburton,** 1901. — The Chemistry of nerv. degeneration. - The Lancet.
- Münzer,** 1906. — Das Wallersche Gesetz, die Neuronenlehre und die autogene Regeneration der Nervenfasern. - Zeitschrift für Heilkunde. - Redaktion Prof. H. Chiari; XXVII Bd.
- Neumann,** 1880. — Ueber Degeneration und Regeneration gequetscher Nerven. - Arch. für Mikroskopische Anatomie, XVIII Bd.
- 1907.— Altere und neuere Lehren über die Regeneration der Nerven. - Virchows Archiv, CLXXXIX Bd.
- Perroncito,** 1905. — Sulla questione della rigenerazione autogena delle fibre nervose. - Bolletino de la Società medico chirurgica di Pavia.
- La rigenerazione di nervi. - Memorie Regio Istituto Lomb. Scieze e Lettere. - Vol. XX, 1908.
- Ramón y Cajal (S.),** 1905. — Mecanismo de la degeneración y regeneración de los nervios. - Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas, tomo IV.
- 1910.— Algunas observaciones favorables a la hipótesis neurotrópica. - Trabajos del Lab. de Invest. Biológ., tomo VIII.
- Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso. - Tomo I, 1913; tomo II, 1914. - Imprenta de hijos de Nicolás Moya. - Madrid. - Existe una versión inglesa de R. May (Universit. Press. Oxford, 1928).

—1910.—Algunos experimentos de conservación y autólisis del tejido nervioso. - Conservación *in vitro* de las células ganglionares sensitivas. - Trabajos del Laborat. de Invest. Biológ., tomo VIII.

—1919.—La desorientación inicial ed las neuronas retinianas de axon corto. - Trabajos del Lab. de Invest. Biológ., tomo XVII.

—1919.—Acción neurotrópica de los epitelios. - Trabajos del Laboratorio de Invest. Biológicas, tomo XVII.

—1920.—Algunas observaciones contrarias a la hipótesis *syncytial* de la regeneración nerviosa y neurogénesis normal. - Trabajos del Lab. de Invest. Biológ., tomo XVIII.

—1926.—Démonstration photographique de quelques phénomènes de la régénération des nerfs. - Travaux du Lab. de Rech. Biol., tome XXIV, fascicule 2ème. et 3ème.

Ranvier, 1878. — Leçons sur l'histologie du système nerveux, tome II. - Librairie F. Savy, Paris.

Rossi (D.), 1909. — Alcune osservazioni sulla rigenerazione del tessuto nervoso. - I Congresso della Società di Neurologia Italiana in Napoli.

Spielmeyer, 1922. — Regeneration. Histopathologie des Nervensystems. - I Bd., Springer, Berlin.

—1929.—Degeneration-und Regeneration an peripherischen Nerven. - Bethes Handbuch der Physiologie, IX Bd.

Stroebe, 1893. — Experimentelle Untersuchungen über Deg-und Regeneration periph. Nerven nach Verletzungen. - Zieglers Beiträge, XIII Bd.

—1895.—Die allgemeine Histologie der degenerativen und regenerativen Prozesse im centralen und peripheren Nervensystem nach den neuesten Forschungen. - Centralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, VI Bd.

Tello (F.), 1907. — Dégénération et régénération des plaques motrices après la section des nerfs. - Travaux du Laboratoire de Rech. Biolog. publiés par S. Ramón y Cajal, tome V, 3e. fascicule.

—1907.—La régénération dans les voies optiques. - Travaux du Lab. de Rech. Biolog., tome V.

—1907.—La régénération dans les fuseaux de Kühne. - Travaux du Lab. de Rech. Biol. publiés par Cajal, tome V.

—1911.—La influencia del neurotropismo en la regeneración de los centros nerviosos. - Trabajos del Laboratorio de Invest. Biológ., tomo IX.

—1923.—Ideas actuales sobre el neurotropismo. - Discurso leído en la Real Academia Nacional de Medicina en su recepción pública. - Madrid.

Van Gehuchten, 1906. — Système Nerveux de l'Homme. - Librairie Universitaire, Louvain.

Waller, 1852. — Nouvelle méthode anatomique pour l'investigation du système nerveux. - Comptes rendus de l'Académie des Sciences.

—1856.—Expériences sur les sections des nerfs. - Gazette médicale.

Walter (F. K.), 1908. — Über Regeneration peripherer Nerven. - Inaugural-Dissertation. - Medizinische Fakultät der Universität Rostock.

