

CAMILLO GOLGI

di Paolo Mazzarello

Elementi di una biografia golgiana

Camillo Golgi nacque a Corteno (oggi Corteno Golgi) il 7 luglio 1843, terzogenito di quattro figli. Dopo gli studi elementari seguiti in parte nel paese natale e in parte a Pavia, frequentò i primi due anni del Ginnasio governativo di Lovere e, a partire dall'anno scolastico 1856/57, l'Imperial Regio Ginnasio Liceale di Pavia (così si chiamava all'epoca il Liceo Foscolo) dal quale venne espulso per qualche mese nel gennaio 1859, assieme ad altri studenti che contestavano le autorità austriache. Laureato in medicina all'Università di Pavia nel 1865 con una tesi sui fattori somatici ed ereditari nell'eziologia delle malattie mentali, iniziò a frequentare diversi reparti dell'Ospedale San Matteo, tra cui quello dermosifilopatico, il chirurgico e, soprattutto quello psichiatrico diretto da Cesare Lombroso del quale divenne assistente e che gli trasmise l'interesse per lo studio del sistema nervoso. Contemporaneamente iniziò a frequentare l'Istituto di Patologia Generale, allora diretto da Giulio Bizzozero, dove acquisì i rudimenti delle tecniche microscopiche. Nel 1872 divenne primario del "Pio Luogo degli Incurabili" di Abbiategrasso un ospedale per malati cronici. Qui Golgi organizzò un minuscolo laboratorio nella cucina del suo piccolo appartamento e fra la fine del 1872 e l'inizio del 1873 mise a punto la tecnica

fondamentale (la "reazione nera"), con la quale scoprì la ramificazione degli assoni e descrisse un grande numero di particolari, fino ad allora sconosciuti, di molte regioni encefaliche (cervelletto, midollo spinale, lobi olfattori, nervi di Lancisi etc.). Questo metodo rivoluzionario avrebbe permesso ad una intera generazione di neuroistologi e neuroanatomisti di descrivere con precisione la struttura del sistema nervoso centrale, vero presupposto di ogni interpretazione fisiologica e clinico-patologica delle attività nervose. Tornato a Pavia nel 1876 (dopo un breve intermezzo a Siena come docente di anatomia) divenne dapprima professore di istologia e pochi anni dopo di Patologia Generale nell'Università; nella città sulle rive del Ticino organizzò un laboratorio che divenne la meta di studiosi provenienti da tutte le parti del mondo. In questo importante centro di studi fece altre due scoperte fondamentali: l'apparato o complesso intracellulare di Golgi, che avrebbe rivoluzionato le conoscenze sulla struttura delle cellule, il processo di sviluppo del plasmodio malarico nel sangue umano (ciclo e legge di Golgi), che avrebbe dato un impulso straordinario agli studi clinici e biologici sull'infezione malarica. Ma lo scienziato lombardo diede molti altri contributi che figurano nei libri di testo di medicina e biologia; tra questi ricordiamo la scoperta degli organi muscolo-tendinei di Golgi, dei corpuscoli di Golgi-Mazzoni, degli imbuti cornei di Golgi-Rezzonico, dei canalicoli di Müller-

Golgi delle cellule delomorfiche dello stomaco, la messa a punto del metodo al bicloruro di mercurio per la colorazione delle strutture nervose, la prima chiara descrizione anatomo-patologica della corea con l'identificazione delle lesioni tipiche del corpo striato, la descrizione dei particolari rapporti che il tubulo contorto distale del rene intrattiene con le arteriole glomerulari (che sarebbe diventata la base anatomica di importanti studi di fisiologia del controllo della pressione arteriosa). Ma pochi sanno che Golgi fu anche ottimo clinico che continuò ad esercitare la professione per quasi tutta la vita come primario "ad honorem" di un reparto medico dell'Ospedale San Matteo di Pavia e pubblicò importanti lavori clinici sulla trasfusione peritoneale del sangue, sull'infezione intestinale da vermi, sul potere rigenerativo del rene. Nel 1906 vinse il premio Nobel per la Medicina per i suoi rivoluzionari studi

sulla struttura del sistema nervoso, ex aequo con lo spagnolo Santiago Ramón y Cajal. Negli anni della Grande Guerra Golgi organizzò e diresse un Ospedale Militare presso il Collegio Borromeo, dove vennero sviluppate tecniche chirurgiche e riabilitative estremamente innovative per l'epoca.

Dopo il suo pensionamento avvenuto nel 1918 continuò ad insegnare Istologia nell'Università in qualità di professore emerito. Senatore del Regno per alti meriti scientifici dal 1900, nella sua lunga carriera era stato Preside e Rettore dell'Università di Pavia, membro di decine di accademie e società scientifiche in tutto il mondo, presidente del Consiglio Superiore di Sanità Pubblica e aveva ottenuto lauree honoris causa dalla Università di Cambridge, Ginevra, Atene, Kristiania (Oslo) e Parigi (Sorbona).

Golgi morì a Pavia il 21 gennaio 1926.

Sulla "reazione nera" e sugli studi di Golgi pubblichiamo il volumetto "Camillo Golgi: la via al labirinto nervoso" che Paolo Mazzarello ha scritto in occasione del 550° Anniversario della Fondazione dell'Ospedale San Matteo di Pavia. Se vi fossero poi anziani medici che hanno conosciuto Golgi o ne hanno sentito parlare dal padre o dai colleghi sono invitati a mettersi in contatto con il dott. Mazzarello a cui interessano notizie su un periodo così importante della medicina pavese.

Camillo Golgi: la via al labirinto nervoso

... *ma dopo sé fa le persone dotte*
Purgatorio, canto XXII

A diciassette anni, aiutante di laboratorio, «trovai in una cassa piena di cianfrusaglie ... una serie di sezioni di cervello di rana colorate col pigmento di Golgi. Mi proposi ... di identificare tutte le connessioni fra le cellule, per poter conoscere come funziona una rana ... Non sono mai riuscito a sottrarmi a questo problema»¹. Così l'eminente neuropsicologo americano Karl Lashley amava ricordare come la visione delle strutture nervose prodotte dal metodo di Golgi, l'avesse iniziato alla complessità labirintica del sistema nervoso.

Un potere, questo della "reazione nera", che sembra in grado di cambiare una vita. Così era proprio cambiata quella di Ramon y Cajal quando, esattamente vent'anni prima, nel 1887, allora oscuro professore dell'Università di Valencia, aveva potuto contemplare in casa dello psichiatra Luis Simarro, un vetrino colorato con il metodo scoperto quattordici anni prima da Camillo Golgi. «Spettacolo inatteso! su di uno sfondo giallo, di una traslucidità perfetta, appaiono sparsi filamenti neri, lisci e sottili o spinosi e spessi, corpi neri triangolari, stellati, fusiformi. Si direbbero dei disegni all'inchiostro di china sopra una carta trasparente del Giappone! L'occhio, abituato alle inestricabili reti delle sezioni al carminio e all'ematossilina - dove lo spirito si sforza in prodigi di critica e di interpretazione sempre in sospeso - è sconcertato; qui tutto è semplice, chiaro, senza confusione. Non c'è più da interpretare, non c'è che da vedere e constatare questa cellula dalle molteplici propaggini ramificate, coperte di

brina, abbraccianti con le loro ondulazioni uno spazio straordinariamente grande; questa fibra liscia ed uguale che, nata dalla cellula, se ne allontana per distanze enormi e d'un colpo si risolve in un fascio di innumerevoli fibre varicose ... Meravigliato l'occhio non può staccarsi da questa contemplazione! Il sogno tecnico è realtà. L'impregnazione metallica ha fatto questa dissezione fine, insperata»². L'occhio non può staccarsi da questa contemplazione. Questo è il fascino della "reazione nera" per chi *sa guardare*. Lo stesso fascino di un'opera d'arte. Ed il temperamento artistico di Cajal ne rimase *completamente* soggiogato. Quella notte, dopo la visione a casa di Simarro, non riuscì a dormire. Troppo intensa era la smania di tornare a *contemplare* le architetture nervose nell'imprevista e multiforme regolarità svelata dalla "reazione nera". Era l'ordine che sottostava al caos delle sezioni al carminio e all'ematossilina. Ma non un ordine statico, fisso, sempre identico. Era l'ordine sempre diverso e sempre mutevole dei cristalli di neve e delle dune del deserto. Dove l'esuberante creatività della natura si sposa con la bellezza delle forme geometriche. Un ordine incantevole, creato da precise ed articolate connessioni cellulari, che genera la prodigiosa variabilità sinfonica delle sensazioni e dei pensieri. Una struttura, quella del sistema nervoso, che fa da architrave all'ignoto mondo della mente e dell'intelletto, in grado di affascinare e convertire un animo sensibile alle seduzioni dell'arte e della scienza. E così il destino di Cajal venne completamente mutato.

Ecco quale era l'itinerario scientifico intuito, la vocazione finalmente presagita: studiare il sistema nervoso con il metodo di Golgi. La conversione gli avrebbe presto dato buoni frutti. E venne il 1888, il suo grande anno, il suo anno di fortuna. L'anno in cui usò come un forsennato il metodo di Golgi. L'anno senza il quale «avrei vegetato tristemente in una Università di provincia senza andare, nell'ordine scientifico, al di là di coloro che rimangono cercatori, più o meno stimabili, di dettagli»³.

Altri, quasi contemporaneamente, si resero conto, come Cajal, dell'inesauribile potenza della "reazione nera" nel rivelare la minuta architettura del sistema nervoso. Arthur van Gehuchten di Lovanio, Michael von Lenhossek di Basilea, Gustaf Retzius di Stoccolma. A Berlino, nel corso della quarta riunione della Anatomische Gesellschaft durante il congresso internazionale di Medicina del 1890, il grande anatomista Wilhelm His, senza che Golgi se l'aspettasse, «al banchetto ufficiale alzava il bicchiere inneggiando ai suoi studi sul sistema nervoso»⁴. E Kölliker, nella sesta edizione del suo manuale di istologia, suddividerà gli studi sul sistema nervoso in lavori fatti con il metodo di Golgi e in lavori fatti con altri metodi. Tale fu la sferzata che la diffusione degli studi di Golgi generò nel mondo dei neurobiologi alle soglie degli anni Novanta dell'Ottocento.

Ma gli inizi della sua carriera erano stati ardui. Per anni aveva lavorato incurante dello scetticismo e delle incomprensioni generate dai risultati dei suoi studi. Poi, con esasperante lentezza, qualcosa si era messo in movimento. Le citazioni dei suoi lavori, dapprima scarse, si erano ingrossate con crescita esponenziale, quasi come una valanga, ed erano diventate un fiume inarrestabile alla fine degli anni Ottanta. Come in una gara a staffetta, la gara del progresso scientifico, ora Golgi passava il testimone ad altri. Altri più

giovani avrebbero continuato i suoi studi e sarebbero giunti alla meta di una cartografia nervosa estremamente dettagliata e a nuove rivoluzionarie concezioni teoriche. Ma quale fu la frazione di tempo coperta da Golgi, quale il suo reale contributo allo sviluppo delle conoscenze sulla morfologia e la fisiologia nervosa?

Il reticolo interdendritico

Alla fine degli anni Trenta dell'Ottocento alcuni biologi centroeuropei (in particolare il medico e zoologo Theodor Schwann e il botanico Mathias Jacob Schleiden) erano giunti alla formulazione della teoria cellulare. Tutti i tessuti animali e vegetali al di là delle loro differenze avevano un minimo denominatore comune, dei "mattoni elementari" strutturalmente simili ma diversi per forme e funzioni: le cellule. Era questa la prima grande generalizzazione dell'istologia quella che, con un termine introdotto dallo storico della scienza Thomas Kuhn, potremmo definire il "paradigma" fondamentale strutturale della biologia.

Ma vi era un tessuto in cui l'interpretazione morfologico-funzionale nei termini della teoria cellulare poneva seri problemi: quello nervoso. Ciò dipendeva in parte dal fatto che il suo studio presentava ulteriori difficoltà; infatti per la sua consistenza era poco maneggevole ed inadatto ad essere opportunamente dilacerato o tagliato in fette sottili ed inoltre era facilmente deteriorabile. E quando anche si ottenevano dei buoni preparati, a causa della sua complessità strutturale, non si riusciva a ridurlo ad uno schema elementare inquadrabile nella formulazione della teoria cellulare.

In realtà strutture cellulari erano state già identificate all'interno del sistema nervoso. Nel 1837 Jan Evangelista Purkinje descrisse,

ad un congresso di naturalisti tedeschi tenuto a Praga, delle grosse cellule del cervelletto che in seguito presero il suo nome (e che in realtà erano già state osservate l'anno prima, nel suo laboratorio, da Gabriel Gustav Valentin). Purkinje identificò i *dendriti* (un termine che verrà introdotto soltanto nel 1889 da Wilhelm His), per molti anni chiamati *prolungamenti protoplasmatici*, ed intravide pure un prolungamento diverso, più rettilineo e non ramificato che verrà denominato *Achsenzylinder* (*cylinder axis*) dal suo studente Joseph Rosenthal (il termine assone verrà adottato soltanto nel 1896 da Rudolf Albert Kölliker). Un prolungamento elusivo, quest'ultimo, che, negli anni seguenti, si ritroverà in alcuni tipi cellulari (soltanto dopo la scoperta di Golgi della "reazione nera", si saprà con certezza che esso rappresenta un costituente generale della cellula nervosa).

Non si avevano, comunque, idee precise di come fibre, cellule nervose e prolungamenti si ponessero in rapporto reciproco. Ma le concezioni sulla struttura "fine" del sistema nervoso si erano ulteriormente complicate in seguito ad altri studi. Alcuni ricercatori, sulla scia delle indagini di Friedrich Jakob Henle, ritenevano che nel sistema nervoso esistesse una "matrice" nervosa amorfa o finemente granulata. Altri, come Friedrich Arnold e Rudolf Virchow, avevano identificato uno stroma, un "tessuto connettivo" che venne indicato come "cemento nervoso" o "nevroglia" caratterizzato da cellule arrotondate e lenticolari con grandi nuclei.

Un sensibile passo avanti nello studio istologico del sistema nervoso venne fatto a partire dagli anni Sessanta.

Nel 1863 moriva di tifo all'età di 29 anni l'istologo tedesco Karl Deiters; lasciava un voluminoso manoscritto non terminato che raccoglieva il risultato di meticolosi studi sulla struttura del sistema nervoso. Il suo tutore universitario, il biologo Maximilian

Schultze, si rese immediatamente conto delle novità contenute nel lavoro e così, con profonda onestà e lungimiranza, lo pubblicò nel 1865. Fra le molte importanti osservazioni contenute nel lavoro (tra l'altro la descrizione del nucleo vestibolare laterale, poi denominato appunto "nucleo di Deiters") vi era una bellissima figura che più di tante descrizioni esemplificava la morfologia della cellula nervosa.

In linea con gli studi precedenti, secondo Deiters, la cellula nervosa era costituita dal corpo cellulare, dal prolungamento citoplasmatico e dal prolungamento nervoso o *cylinder axis*. Quest'ultimo, strutturalmente diverso dal dendrite perchè singolo e dalla trasparenza del vetro ("ialino"), aveva un contorno più netto rispetto al dendrite e non era mai ramificato.

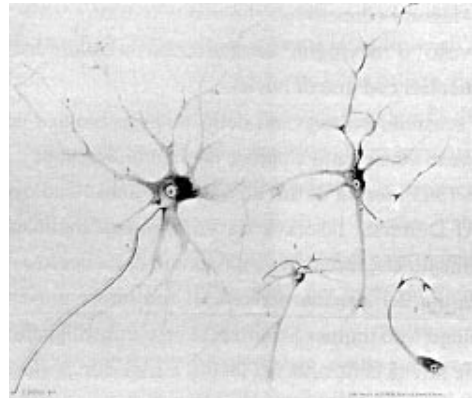


Fig.1 - La cellula nervosa secondo Deiters

Inoltre Deiters pensò di aver identificato un secondo sistema cilindriale più fine e tenue, che originava con base triangolare dai dendriti; anche questo secondo sistema era caratterizzato da fibre ialine ma a differenza del *cylinder axis* si sarebbe presentato ramificato.

Deiters non riuscì ad osservare anastomosi tra i prolungamenti della cellula nervosa o cellula gangliare. Tuttavia nella neurofisiologia ipotetica del tempo vi erano diversi fenomeni,

quali ad esempio le attività automatiche e riflesse, che richiedevano una spiegazione nei termini di collegamenti a distanza attraverso i prolungamenti cellulari. Così nel suo libro scrisse che

La teoria richiede un collegamento tra sistemi di diversa funzione ed inoltre presuppone l'influenza di organi differenti su un punto... Dal momento che le cellule non sono connesse attraverso i processi protoplasmatici [dendriti] e dal momento che una semplice unione di fibre senza intervento di cellule non è sufficiente alla teoria, ne segue conseguentemente che si debba prendere in considerazione il secondo sistema cilindriassiale che essendo ramificato può ragionevolmente permettere l'unione [di cellule lontane]⁵.

Deiters quindi, anche se non osservava direttamente le anastomosi, si sentiva forzato, per ragioni teoriche, ad ammettere una ipotetica unione intercellulare. E questo era in linea con le visioni prevalenti sul funzionamento del cervello secondo le quali quest'organo, fisiologicamente, esercitava un'azione *unitaria*. Dal momento che il cilindro assiale non gli appariva ramificato (e quindi non poteva garantire un numero adeguato di collegamenti intercellulari) ed i dendriti apparentemente non anastomizzavano, doveva ammettere tali unioni attraverso il secondo tenue sistema cilindriassiale.

Era questo un primo abbozzo di modello cellulare per l'interpretazione della struttura nervosa.

In realtà l'architettura nervosa che originava dal lavoro di Deiters era molto indeterminata come si vede nella figura 2, che rappresenta cellule, fibre nervose e dendriti ma manca completamente un chiaro schema di connessione tra questi vari elementi.

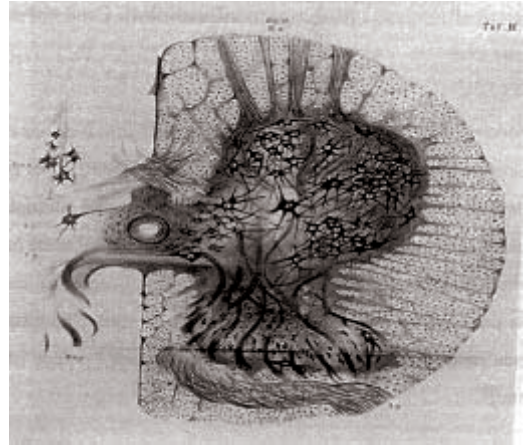


Fig. 2 - L'organizzazione cellulare nel midollo spinale secondo Deiters

Verso la fine degli anni Sessanta si svilupparono altri modelli interpretativi dei collegamenti cellulari all'interno del sistema nervoso che dobbiamo tenere ben presenti se vogliamo capire le scoperte e le teorie di Golgi sull'architettura nervosa.

Il lavoro di Deiters edito da Schultze influenzò immediatamente la quinta edizione del manuale di istologia di Kölliker pubblicata nel 1867 che rimase per quasi trent'anni il punto di riferimento della disciplina. Ma il modello di Kölliker era diverso da quello di Deiters e, con molte cautele, prevedeva la fusione anastomotica dei dendriti in una rete (fu proprio Kölliker a parlare per primo di *rete*).

Un'altra interpretazione dei rapporti fra i vari elementi nervosi venne sviluppata da Georg Eduard Rindfleisch che prese in considerazione la vecchia idea dell'esistenza di una sostanza granulare (o debolmente fibrillare) diffusa. In essa sarebbero andati a sciogliersi i prolungamenti protoplasmatici e parte dei cilindro assiale che dopo essersi assottigliati si sarebbero scomposti in un pennello di fibre che trapassando in una fila di sottilissimi punti andavano poi a perdersi nella sostanza granulo-fibrosa. Quest'ultima avrebbe costi-

tuito l'elemento fondamentale del sistema nervoso mentre alle cellule gangliari andava attribuita la funzione sussidiaria di raccogliere e trasmettere l'eccitazione nervosa.

Finalmente arriviamo al modello che diventerà dominante nell'interpretazione dell'architettura nervosa fino alla nascita della teoria del neurone. Si tratta del modello di Gerlach che non è poi molto diverso da quello di Kölliker.

Joseph von Gerlach era un istologo molto noto perchè aveva introdotto nuovi metodi istologici basati sul cloruro d'oro e aveva sottolineato i grandi vantaggi che con questo metodo si potevano ottenere nello studio strutturale del sistema nervoso. Gerlach nel 1872 aveva proposto la teoria secondo la quale le cellule nervose fossero anastomizzate le une alle altre in un labirintico *sincizio*, attraverso la fusione dei loro prolungamenti protoplasmatici (rete protoplasmatica di Gerlach). Questo "reticolo" avrebbe realizzato un sistema di collegamento anatomico e funzionale fra i diversi elementi nervosi, un *continuum* protoplasmatico e avrebbe permesso di interpretare il meccanismo dell'azione automatica come apparentemente richiesto dalla fisiologia del tempo, dal reticolo avrebbero avuto origine le fibre nervose. Non tutte le fibre nervose sarebbero originate dal reticolo. Gerlach ammise la loro origine anche dalla cellula ma il prolungamento nervoso in questo caso non era ramificato.

Così la fisiologia nervosa che originava dal modello di Gerlach, in linea con molte idee del tempo, prevedeva un funzionamento unitario (attraverso il reticolo interdendritico) di ampie porzioni, se non di tutto il sistema nervoso.



Fig. 3 - Supposta origine delle fibre nervose dalla rete interdendritica di Gerlach.

La "reazione nera"

Intanto doveva verificarsi, proprio tra il 1872 e il 1873, un fatto della massima importanza. Ad Abbiategrasso Camillo Golgi, allora giovane primario al "Pio Luogo degli Incurabili", scopriva la "reazione nera". Un evento che avrebbe mutato radicalmente gli studi neurobiologici della seconda metà dell'Ottocento.

Camillo Golgi era nato nel 1873 a Corteno (oggi Corteno Golgi) un piccolo paese dell'alta Valle Camonica. Aveva frequentato l'Imperial Regio Ginnasio Liceale di Pavia (oggi Liceo Foscolo) e si era laureato in Medicina nella città lombarda nel 1865 come allievo di Cesare Lombroso, allora professore di psichiatria. Dopo la laurea frequentò il Laboratorio di Patologia Generale diretto da Giulio Bizzozero, il vero capostipite della ricerca microscopica in Italia. Lombroso sicuramente gli trasmise la passione per gli studi sul sistema nervoso, ma fu da Bizzozero che Golgi acquisì i metodi istologici e patologici che in poco tempo avrebbe padroneggiato da vero "virtuoso". Dopo alcuni anni trascorsi in

posizioni più o meno precarie all'Università di Pavia, nel giugno 1872 diventò primario al "Pio luogo degli Incurabili" di Abbiategrasso. Tutto poteva far presagire che l'attività di ricerca di Golgi si sarebbe interrotta con il trasferimento in quel periferico ospizio per malati cronici dove non vi erano strumenti scientifici e stimoli culturali per continuare a far ricerca. Le difficoltà vennero superate impiantando un piccolo laboratorio costituito da un microscopio e di pochi strumenti raccolti nella cucina del piccolo alloggio che gli venne destinato. Qui Golgi, fuori dai grandi centri di ricerca ma fedele alla sua vocazione e padrone della tecnica istologica, continuò testardamente le sue ricerche.

Il 16 febbraio 1873 Golgi mandava questa lettera all'amico oftalmologo Nicolò Manfredi, allora assistente presso la Clinica Oculistica di Pavia.

Ora io ho ripreso la lena che da vari mesi aveva perduta. Lavoro molte ore al microscopio. Sono felice d'aver trovato una nuova reazione per dimostrare anche agli orbi le strutture dello stroma interstiziale della corteccia cerebrale. Faccio agire il nitrato d'argento sui pezzi di cervello induriti in bicromato di potassio. Ho già ottenuto risultati assai belli e spero di ottenere di più⁶.

Pochi mesi dopo e precisamente il 2 agosto 1873 veniva pubblicato sulla Gazzetta Medica Italiana - Lombardia il primo lavoro fatto con il nuovo metodo che viene annunciato con poche ed evasive parole

Valendomi del metodo, da me trovato, della colorazione nera degli elementi del cervello, colorazione che ottinsi mercè la prolungata immersione dei pezzi, previamente induriti col bicromato di potassa o di ammoniaca, in una soluzione di 0.50 od 1 per cento di nitrato d'argento, mi fu dato scoprire, intorno alla struttura della sostanza grigia cerebrale, alcuni fatti che credo meritevoli di esser tosto comunicati⁷.

E' questo un lavoro fondamentale degno di

figurare negli annali della storia della biologia, perchè segna uno spartiacque rispetto ai metodi della precedente tradizione neurobiologica.

Ciò che colpisce, però, è il modo reticente con il quale Golgi comunica il suo metodo. Non vi è niente sui tempi di azione dei reagenti, sulla temperatura ottimale, etc.

La tecnica che Golgi sviluppò consiste in una "fissazione" del tessuto in bicromato di potassio seguita dalla sua immersione in nitrato d'argento che determina una "impregnazione" degli elementi nervosi in cromato d'argento. Il risultato che si ottiene è costituito da preparati in cui la *silhouette* del neurone o della cellula gliale appare in tutta la sua complessa morfologia con contorni precisi e ben definiti e con tutte le sue ramificazioni che possono essere seguite ed analizzate anche a grande distanza.

Solo una percentuale compresa fra l'1% e il 5% delle cellule presenti in un particolare territorio, si colorano in nero (con un precipitato di cromato d'argento) su fondo giallo. Ancora oggi non si conosce la ragione di questa selettività d'azione della "reazione nera". Ma proprio in questo sta il grande vantaggio del metodo, tuttora non spiegato, cioè nella capacità discriminatoria del cromato d'argento di impregnare completamente soltanto alcune cellule risparmiandone la maggior parte. In sostanza è proprio la parzialità della reazione il fattore che la rende così importante ed interessante perchè in tal modo dal "puzzle" nervoso si estraggono i singoli elementi. In altri termini è come se da una inestricabile foresta si potesse isolare il singolo albero con tutti i suoi rami.

La "reazione nera" permise una descrizione topografica dei vari gruppi cellulari del mosaico nervoso e rese finalmente possibile una precisa neuroanatomia microscopica.

Qualcuno ha sostenuto che questa tecnica fu il risultato di un evento fortuito e del tutto

casuale ed inoltre si è ripetuto che fu in realtà l'errore di un inserviente o di una cameriera a provocare il miracoloso contatto fra un pezzo di cervello indurito in bicromato di potassio e il nitrato d'argento. Niente lascia supporre che le cose possano essere andate a questo modo. Golgi era fortemente motivato a trovare nuovi metodi istologici; si autofinanziava le ricerche lavorando di sera al lume della candela, come egli stesso talvolta rammentava anni dopo, da solo, in mezzo alla difficoltà di procurarsi anche i reagenti più comuni, rubando il tempo al riposo.

Lo studio istologico del sistema nervoso, come Golgi aveva ben compreso negli anni precedenti trascorsi a Pavia a contatto con Bizzozero, era gravemente limitato dalla sua complessità e dalla mancanza di metodi appropriati di colorazione differenziale dei suoi diversi elementi costitutivi e quindi Golgi si mise alla ricerca di nuovi metodi istologici di colorazione del tessuto nervoso. Come ricordò all'inizio degli anni Ottanta

Convinto che per muovere nuovi passi oltre il confine raggiunto coi mezzi comuni, occorresse tentare nuove vie da aprirsi con speciali mezzi corrispondenti alla speciale e complicata struttura degli organi medesimi, nel dedicarmi allo studio anatomico del sistema nervoso centrale, fu quasi prima mia cura, quella di mettermi in traccia di metodi, che meglio di quelli sin qui conosciuti, fossero in grado di farmi allargare il campo delle indagini e di presentarmi da qualche nuovo punto di vista la struttura degli organi in questione⁸.

Ma prima ancora del periodo di Abbiatograsso, quando frequentava il laboratorio di Bizzozero, aveva scritto in relazione ai punti oscuri lasciati dagli studi sulla natura del tessuto gliale

Siccome poi fra i sostenitori di queste contrarie opinioni troviamo i nomi dei più diligenti ed esperti osservatori, così è chiaro che la divergenza dei risultati devasi in gran parte attribuire ai diversi reagenti,

ed ai diversi metodi impiegati nelle ricerche, e che pertanto la dilucidazione dei punti tuttora oscuri si deve trovare modificando i metodi d'esame, e mettendo possibilmente a profitto i nuovi reagenti che ogni giorno vengono ad arricchire la tecnica microscopica⁹.

Così è evidente questa esigenza di trovare nuovi metodi per lo studio strutturale del sistema nervoso.

Durante le ricerche del periodo pavese aveva utilizzato oltre al bicromato di potassio, il nitrato d'argento impiegato per lo studio dei cosiddetti spazi linfatici perivascolari.

Il nitrato d'argento era già stato impiegato dagli istologi a seguito della sua utilità dimostrata negli sviluppi della tecnica fotografica. Sfruttando l'azione della luce esso colorava in bruno o nero la sostanza intercellulare degli epitelii, degli endoteli e del tessuto connettivo. Da ciò si vede come Golgi, alla ricerca di nuovi metodi, stesse sperimentando con bicromato di potassio e nitrato d'argento qualche anno prima dell'inizio del 1873, periodo a cui risale la messa a punto della "reazione nera". In via ipotetica si può supporre che egli cercasse di studiare gli endoteli *in situ* nel loro rapporto con il parenchima nervoso e che per far ciò oltre ad utilizzare tessuto a "fresco" (come prescriveva la tecnica istologica) avesse fatto qualche tentativo anche con materiale previamente indurito con bicromato di potassio. Probabilmente qualche impregnazione parziale attirò la sua attenzione e di lì partì la messa a punto della "reazione nera" con un lungo, paziente e meticoloso lavoro di ricerca. E ciò trova riscontro in quanto Golgi stesso diceva a proposito della sua scoperta, e cioè di esservi arrivato attraverso una lunga serie di tentativi. E se componente di casualità vi fu, è evidente che Golgi non risparmiò gli sforzi per produrla. Del resto, secondo la nota espressione di Louis Pasteur, il caso favorisce solo le menti preparate. Pensando alla scoperta della reazione cromoargentina

ha scritto Emilio Veratti:

.... a tutti quelli che di questo metodo hanno diretta esperienza, vien fatto di domandarsi che cosa sarebbe accaduto se altri meno dotato di eccezionali qualità di chiaroveggenza e di tenacia si fosse trovato davanti, ammettiamo pure per caso, ai primi incompleti risultati della impregnazione argenticca delle cellule nervose. Se un seme fecondo può essere trasportato in qualunque luogo dal capriccio di una folata di vento, dalla fertilità del terreno, sul quale viene a cadere, dipende se esso attecchirà e si svilupperà in un albero ricco di fronde e di frutti¹⁰.



Fig. 4 - Camillo Golgi nel 1875, due anni dopo la messa a punto della “reazione nera”.

Esplorare il labirinto

Qualcuno ha detto che come Galileo osservava nuove stelle osservando con il cannocchiale una qualsiasi regione celeste, così Golgi vedeva nuove cellule ed architetture nervose in una qualsiasi regione cerebrale indagata con la “reazione nera”. Lo scienziato di Pavia si trovava così nella condizione, che capita assai raramente nella storia della scienza,

dell’esploratore privilegiato di un nuovo continente.

Le sue prime scoperte furono di natura generale e riguardavano la citologia della cellula nervosa. Contrariamente all’opinione di Deiters e di Gerlach, Golgi scoprì che gli assoni si ramificano e che i dendriti non si anastomizzano in un reticolo. Poi distinse quelle cellule nervose che mandano l’assone a distanza (cellule del I tipo) da quelle nelle quali esso si sfiocca in tanti rami secondari a poca distanza dal soma (cellule del II tipo). Una classificazione che costituì la base sulla quale interpretare la struttura del sistema nervoso nei termini di circuiti locali e a distanza. Golgi riuscì a prevedere che l’assone è elemento costitutivo di ogni cellula nervosa ed era sempre ramificato e capi che ad esso andava tributato il compito di stabilire i collegamenti fra le varie regioni centrali. Subito dopo sviluppò una sistematica ricerca neuroistologica e neuroanatomica iniziando dal cervelletto (1874) e dai bulbi olfattori (1875) che si estese poi a molte altre regioni cerebrali (ippocampo, nervi di Lancisi, corteccia cerebrale).

Nello stesso tempo aprì una nuova era alla neuropatologia chiaramente delineando i caratteri istopatologici della corea: il depauperamento delle cellule nervose nei corpi striati (in precedenza solo vagamente intravisto) e nella corteccia fronto-parietale nonché la gliosi reattiva nelle stesse sedi. Apparirà evidente, dopo questo lavoro di Golgi, come una sofferenza cerebrale si potesse accompagnare ad uno squilibrio differenziale di glia e cellule nervose. La prima si rafforzava nel momento in cui le seconde erano in preda a processi degenerativi.

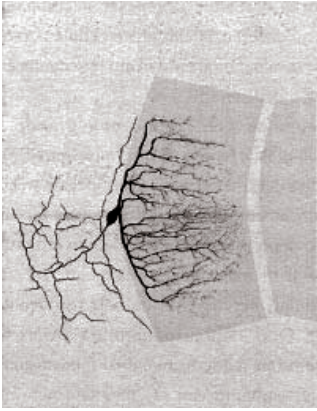


Fig. 5 - Disegno tratto dall'*Opera Omnia* di Golgi (Hoepli, Milano, 1903) che rappresenta una cellula di Purkinje del cervelletto.

La “reazione nera” ebbe una grande importanza metodologica: a partire da quel momento si passò alla fase descrittiva del sistema nervoso la cui reale architettura venne sistematicamente chiarita. La neuroistologia diventò adulta soltanto dopo la scoperta del metodo cromoargenteo che permise il riconoscimento e la caratterizzazione dei vari tipi cellulari nervosi. Ma un balzo in avanti ancora più grande fece la neuroanatomia microscopica che nell’accezione moderna può dirsi fondata con il metodo di Golgi. E’ soltanto con la “reazione nera” che divenne possibile la classificazione delle strutture nevrassiali nei termini di *pools* cellulari regolati da precisi rapporti spaziali e collegati da ben individualizzate vie nervose (che vennero sistematicamente indagate con un metodo nettamente derivato da quello di Golgi, messo a punto dal suo allievo Vittorio Marchi).

Golgi raccolse i risultati dei suoi studi strutturali, pazientemente perseguiti, in una serie di articoli apparsi a puntate sulla *Rivista Sperimentale di Freniatria* raccolti poi in un volume nel 1885, ristampato dall’editore Hoepli di Milano l’anno dopo. Maricordiamo

che nel frattempo osservò, con l’aiuto del suo studente Giulio Rezzonico, gli imbusti cornei (detti appunto di Golgi-Rezzonico) nella struttura dei nervi periferici e, soprattutto, scoprì nello spessore del tendine due nuovi corpuscoli sensoriali: gli organi muscolo-tendinei di Golgi ed i cosiddetti corpuscoli di Golgi-Mazzoni; osservazioni che diedero nuovo impulso agli studi psicofisiologici. Tra l’altro Golgi suggerirà correttamente, per i primi, il ruolo di “misuratori della tensione muscolare” e per i secondi (analoghi a corpuscoli messi in evidenza nel derma da altri osservatori) una funzione come “corpi tattili” (codificazione della sensibilità barestesica profonda).

Fra il 1880 e il 1885 Golgi decise di tradurre in francese alcuni dei suoi lavori più importanti per cercare di far conoscere le sue scoperte neuroistologiche e neuroanatomiche fino ad allora abbastanza ignorate. E lentamente la “reazione nera” iniziò ad essere conosciuta. In quel periodo iniziarono a citarla, tra gli altri, Heinrich Obersteiner, Louis A. Ranvier, Ludwig Edinger e soprattutto August Forel e Wilhelm His. Proprio quando a livello internazionale, con molto ritardo, si iniziava a riconoscere il suo talento neurobiologico, Golgi si rivolgeva ad un altro argomento di studio: lo sviluppo del plasmodio malarico nell’uomo. E con il dono magico del suo talento osservativo riusciva in poco tempo a chiarire il ciclo clinico-ematologico dello sviluppo del protozoo responsabile della terzana e quartana (*ciclo di Golgi*) e la legge fisiopatologica dell’accesso febbrile malarico che coincide con la “sporulazione” cioè la scissione del plasmodio (*legge di Golgi*).

La rete nervosa diffusa

Mi è capitato di sentire una volta un professore di Liceo che, al nome di Golgi, esclamava:

«però aveva ragione quell'altro, come si chiama... Cajal». E non è infrequente sentire persone che quando parlano di Golgi rammentano subito che Cajal "aveva ragione". Così si è giunti al paradosso che un uomo dai meriti enormi nella storia della biologia venga ricordato, dai non addetti ai lavori, più per la sua concezione perdente dei meccanismi di funzionamento nervoso, che per le sue scoperte *immortali*. E quasi sempre il suo nome viene automaticamente posto in rapporto a quello dello spagnolo Santiago Ramon y Cajal, quasi a voler dimensionare la grandezza di Golgi soltanto in rapporto a quella, spesso considerata maggiore, del suo antagonista iberico.

Vediamo quale fu l'idea di Golgi che scaturì quando osservò i suoi vetrini colorati con il metodo cromoargentico, l'idea che ha appannato per molti anni la sua grandezza. Come abbiamo visto, quando Golgi pose l'occhio sull'oculare e vide per la prima volta le strutture encefaliche per mezzo della "reazione nera", la concezione funzionale dominante che condividevano i neuromorfologi consisteva in un "modello" a "vasi comunicanti" tra le varie regioni del sistema nervoso considerate reciprocamente collegate per continuità attraverso la rete dendritica secondo il modello di Kölliker-Gerlach. In tal modo si pensava di spiegare le azioni automatiche e riflesse attraverso questa continuità morfologico-funzionale fra zone anche distanti del sistema nervoso. L'idea della rete anastomotica era inoltre in accordo con le visioni "olistiche" prevalenti del funzionamento di ampie porzioni del sistema nervoso, visioni propugnate nella prima metà del secolo, tra gli altri, dal francese Pierre Flourens in risposta alle estremizzazioni localizzatorie della frenologia, ma ancora influenti all'epoca in cui venne scoperta la "reazione nera".

Golgi, che era un ammiratore di Flourens, con le sue scoperte smentiva il reticolarismo di

Gerlach. I dendriti non si fondevano in una rete anastomotica sinciziale ma terminavano liberamente. Al contrario l'assone era ramificato. Il ragionamento spontaneo che allora fece, peraltro apparentemente suffragato da ciò che osservava con la sua "reazione nera", fu che fossero gli assoni a collegarsi in una rete che chiamò *rete nervosa diffusa*. Ed in effetti in un preparato alla Golgi è facile vedere questa rete che deriva dalla sovrapposizione su piani diversi dei vari prolungamenti e ramificazioni assoniche. L'idea della rete nervosa diffusa era quindi perfettamente coerente con le idee prevalenti del funzionamento del sistema nervoso che si aveva ai tempi di Golgi. Ed essa incorporava in uno schema razionale le scoperte citologiche fatte dal ricercatore pavese. Secondo il suo creatore questa rete (i cui presupposti olistici hanno, in parte, ancora cittadinanza nelle neuroscienze) come una sorta di "etere" pervadeva le distinte regioni nervose ponendole in collegamento reciproco. Contrariamente a quello che si pensa, egli non sosteneva ad oltranza la fusione degli assoni nella rete. Chiaramente era questa l'idea che privilegiava, ma in alcuni scritti, e come risulta dalla testimonianza di Kölliker, Golgi ammetteva come verosimile anche la possibilità che le cellule nervose non si fondessero. In tal caso sarebbero andate ad embricarsi in un finissimo intreccio intercellulare. Più che le esatte modalità istologiche di collegamento tra cellule nervose, era importante l'idea *fisiologica* di una interazione *diffusa* fra i centri nervosi che si sarebbe realizzata sia attraverso una continuità sinciziale interassonale sia per mezzo di una sorta di gigantesca trasmissione "efaptica" che, quindi, rispettava la discontinuità cellulare. La rete di Golgi non era comunque una struttura omogenea ed isotropa, invariante in tutto il sistema nervoso, ma presentava addensamenti e rilassamenti che, implicitamente, dovevano garantire il substrato di meccanismi di trasmissione *pre-*

valenti tra regioni distinte.

Frammenti di questa concezione si trovano esposti in diversi lavori precedenti il 1882-83. Era una concezione matura per i tempi in cui venne elaborata ed incorporava in un modello unitario le nuove scoperte che la “reazione nera” gli aveva permesso di realizzare. E certamente attuava un progresso rispetto al reticolarismo di Gerlach. Proprio con la rete nervosa diffusa l’assone diventa *l’elemento fondamentale* di collegamento all’interno del sistema nervoso, un’idea inconcepibile prima di Golgi quando, quasi tutti gli istologi, ritenevano che questo prolungamento non fosse ramificato.

Dalla rete al neurone

Nel frattempo l’atmosfera culturale stava cambiando. Ad una visione “olistica” cioè “globalistica” del funzionamento cerebrale si andava sostituendo l’idea che a zone distinte corrispondessero funzioni diverse. Se prima si privilegiava la “totalità” ora emergevano le “parti”.

Responsabili di questo cambiamento concettuale furono Paul Broca con la scoperta dell’area del linguaggio, John Hughlings Jackson con i suoi studi clinici, Theodor Fritsch, Eduard Hitzig e David Ferrier con i loro esperimenti di stimolazione cerebrale che porteranno a pensare al sistema nervoso come ad una “società” di organi dotati di funzioni diverse.

Intanto molto timidamente si iniziava ad avanzare l’ipotesi che le cellule nervose fossero in realtà costituite da unità indipendenti, cioè in definitiva che anche il sistema nervoso fosse da ricondurre allo schema strutturale fondamentale di tutti gli organismi viventi previsto dalla teoria cellulare.

Forse il primo che iniziò a pensare alla cel-

lula nervosa come ad una unità fu Sigmund Freud che prima di iniziare l’avventura della psicoanalisi si era dedicato all’istologia del sistema nervoso. Ma questa intuizione non venne sviluppata adeguatamente e quindi il suo nome è raramente associato alla creazione della teoria del neurone. E’ singolare come Freud fosse andato vicino ad un’altra fondamentale scoperta biologica quando intuì le proprietà anestetiche della cocaina. Ma anche questa volta lasciò cadere la sua vaga intuizione che venne invece sviluppata dall’oftalmoiatra Karl Koller, proprio partendo dai vaghi accenni contenuti in un lavoro del fondatore della psicanalisi.

Un altro che vagamente iniziò a pensare al concetto di neurone fu Fridtjof Nansen che, dopo un soggiorno nel laboratorio di Patologia Generale di Pavia (all’epoca ospitato nell’Orto Botanico), pubblicherà lavori importanti effettuati con la “reazione nera” e poi diventerà famoso come esploratore polare e vincerà un premio Nobel per la pace.

Nel 1886 e nel 1887 Wilhelm His e August Forel proposero esplicitamente che il sistema nervoso dovesse ritenersi composto da tante unità separate (che nel 1891 Wilhelm Waldeyer chiamerà neuroni). Sia His che Forel citarono le scoperte di Golgi ed è evidente come queste abbiano influenzato lo sviluppo del concetto di neurone.

Poco dopo, e quasi contemporaneamente, lo spagnolo Santiago Ramón y Cajal e il fiammingo Arthur van Gehuchten svilupperanno il concetto di “polarizzazione dinamica” dei neuroni, cioè l’idea che questa cellula sia funzionalmente polarizzata con un apparato di “ricezione” degli stimoli nervosi (corpo cellulare e dendrite) ed un apparato di “emissione” (assone).

Golgi resterà fuori da questi progressi teorici e continuerà a difendere il suo modello di tanti anni prima, in ciò confortato dai molti studi che all’inizio del secolo sembravano

dargli, in qualche modo, ragione. Molti giovani studiosi (in particolare Albrecht Bethe e István Apáthy) sembravano infatti smentire la teoria del neurone in favore di un neoreticismo che vedeva la continuità intercellulare a livello delle neurofibrille. Ma i suoi interessi scientifici avevano da tempo abbandonato l'architettura nervosa a favore della struttura delle cellule. Così nel 1898 realizzerà una scoperta epocale che lo ha fatto diventare il biologo più citato nella letteratura: l'apparato o complesso di Golgi. Di questo nuovo organello cellulare si discuterà molto a Pavia nel Congresso del 1900 della Anatomische Gesellschaft. Nel frattempo per opera degli allievi dell'Istituto di Patologia Generale, Antonio Pensa, Adelchi Negri, Emilio Veratti, Giuseppe Carlo Riquier ed Edoardo Gemelli si scoprì che l'apparato di Golgi è un costituente universale delle cellule eucariotiche, da considerarsi come "organo" subcellulare.

Considerazioni conclusive

Volendo considerare globalmente i contributi di Golgi alla storia della neurobiologia non possiamo prescindere da queste considerazioni:

1) La "reazione nera" non era "nell'aria". Certamente considerata dall'*interno* dell'itinerario di indagine di Golgi la sua scoperta non fu soltanto frutto del caso. Presa quella strada, con acume, lo scienziato italiano giunse alla meta. Ma se guardiamo al panorama generale della neuroistologia ottocentesca, la scoperta era del tutto inaspettata. Era talmente innovativa che in molti credettero ad artefatti quando osservarono i primi vetrini realizzati "alla Golgi". E vi è la controprova storica della straordinarietà di questa scoperta. Nessun altro riuscì a trovare qualcosa di equivalente nei quindici anni successivi

quando soltanto il suo creatore e pochi allievi diretti, la usarono.

2) Al contrario, tutte le concezioni seguenti erano "nell'aria", tanto è vero che vennero elaborate da più scienziati contemporaneamente. Così fu per la teoria del neurone (proposta indipendentemente da His e Forel) e per la "legge della polarizzazione dinamica" (formulata contemporaneamente da Ramon y Cajal e van Gehuchten).

Così Golgi viene ad assumere, in questa storia, una posizione particolare, la posizione di chi indica la *via*, di chi cambia completamente la *direzione* dello sviluppo della neurobiologia. Al contrario coloro che vengono dopo e che utilizzano parte delle sue scoperte e soprattutto i suoi metodi, si muovono secondo lo "spirito dei tempi" lungo una direzione che lo sviluppo generale delle concezioni neurobiologiche rende oramai ineludibile. Sono scienziati che *accelerano* lo sviluppo del pensiero neurobiologico. In questa prospettiva è di una potenza quasi divinatoria l'opera geniale di Ramon y Cajal che, utilizzando come codice di decifrazione la polarizzazione dinamica dei neuroni, riesce a realizzare schemi di trasmissione nervosa fra gruppi cellulari, di una modernità sorprendente.

Ma, a nostro parere, fu Golgi colui che maggiormente cambiò la direzione dello sviluppo neurobiologico nella seconda metà dell'Ottocento. La sua fu una scoperta "strategica" per l'evoluzione delle discipline neuromorfologiche. Per la sua stessa natura, comunque, più "un'arte di cucina" che il risultato di un programma scientifico condiviso e comune a più ricercatori. Senza Golgi, forse, la "reazione nera" non sarebbe mai stata scoperta; e comunque difficilmente lo sarebbe stata prima della fine del secolo. Troppo improbabile era il miracoloso contatto fra bicromato di potassio e nitrato d'argento sufficiente per produrre la singolare precipitazione di "pigmento" nero. Così la reazione cromoargentina fu *totalmente*

di Golgi. Lo stesso non si può certamente dire della maggior parte delle scoperte scientifiche che, in realtà, sono in parte anticipate, intuite o contenute, più o meno chiaramente, in contributi precedenti. E se consideriamo il fatto che le vie nervose furono definite soprattutto con il metodo di Marchi, derivato per influenza diretta da quello di Golgi, possiamo vedere in una prospettiva storica più ampia quanto lo scienziato italiano abbia determinato e condizionato gli studi morfologici sul sistema nervoso e più in generale la neurobiologia dell'Ottocento.

A noi sembra che, come Andreas Hinterstoisser trovò la "chiave" sulla parete Nord dell'Eiger, cioè il passaggio risolutivo che permise ad altri, a molti altri, di raggiungere la vetta,

o come Cristoforo Colombo trovò la via per l'America, così fece Golgi per la struttura del sistema nervoso. E certo nessuno incolpa Cristoforo Colombo per non aver capito che invece di giungere nelle Indie aveva scoperto un nuovo continente.



In alto al centro Albert Kölliker, alla sua destra Camillo Golgi e alla sua sinistra Giulio Bizzozero. Alla destra di Camillo Golgi, Edoardo Perroncito, alla sinistra di Giulio Bizzozero, Romeo Fusari.

Riferimenti bibliografici delle citazioni nel testo.

1. Gardner H. (1985): *The mind's new science*. Basic Books Inc., New York. Trad. It. *La nuova scienza della mente*. Feltrinelli Editore, Milano (1988)
2. Cajal S. R. (1909): *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Vol.1, Maloine, Paris
3. Cajal S. R. (1917): *Requerdos de mi vida: historia de mi labor científica*. Imprenta y libreria de Nicolas Moya, Madrid.
4. Perroncito A. (1926): *Commemorazione di Camillo Golgi*. Suppl. al Vol. 1° (nuova serie) del Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia pp.11-48
5. Deiters O. F. K. (1865): *Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des Menschen und der Säugetiere*. Brunschweig, Vieweg. Prefazione di Max Schultze.
6. Mazzarello P. (1996): *La struttura nascosta. La vita di Camillo Golgi*. Cisalpino. Istituto Editoriale Universitario - Monduzzi Editore
7. Golgi C. (1873): *Sulla struttura della sostanza grigia del cervello (Comunicazione preventiva)*. Gazzetta Medica Italiana, Lombardia (1873) Vol.33 pp.244-246.
8. Golgi C. (1882): *Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso*. Rivista Sperimentale di Freniatria e Medicina Legale (1882). Vol. 8 pp.165-195
9. Golgi C. (1871): *Contribuzione alla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso*. Rivista Clinica (1871). N 11° (novembre) pp.338-350
10. Veratti E. (1926): *Camillo Golgi e la sua opera scientifica*. Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese. Vol. 5 pp.1-14

Si ringrazia il prof. Vanio Vannini che ha permesso la riproduzione di alcune fotografie conservate nell'Istituto di Patologia Generale da lui diretto.