

## De la neurohistología a la neurofisiología: la obra de Rafael Lorente de Nó

*Alfredo Rodríguez Quiroga*

---

Arbor CLXIII, 642 (Junio 1999), 187-203 pp.

*En el presente trabajo se analiza la carrera científica y académica del que fuera último discípulo de Cajal, Rafael Lorente de Nó (1902-1991). Iniciador, junto con Fernando de Castro, de la orientación fisiológica de la escuela histológica cajaliana, su trayectoria investigadora revela las dificultades que debieron afrontar los discípulos de Cajal para evolucionar de los estudios histológicos a los neurofisiológicos. El devenir posterior de ambos científicos muestra las carencias del sistema científico español de la década de los veinte y primeros años treinta para cultivar y desarrollar nuevas disciplinas.*

---

La consagración exclusiva de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) a la investigación histológica del sistema nervioso a partir de 1887 supuso la culminación de la tradición micrográfica española desde el último tercio del siglo XVII y, más en concreto, de la labor realizada por los cultivadores de la histología normal y patológica de la generación anterior a la del propio Cajal. Si bien sus primeros trabajos durante los inicios de su labor científica fueron llevados a cabo al margen de la cátedra y de la Facultad, en un modesto laboratorio instalado en su propio domicilio y aislado del contacto con otros investigadores, el acceso a la cátedra de Madrid en 1892 y, sobre todo, la fundación, en 1901, del Laboratorio de Investigaciones Biológicas, permitió la creación en torno a su persona y su obra de la llamada «Escuela Histológica

Española»<sup>1</sup>, cuyo desarrollo institucional se vio drásticamente truncado con el estallido de la Guerra Civil en 1936.

Sin embargo, en los años previos al conflicto bélico español, los investigadores comenzaron a encontrar notables dificultades para conseguir acomodo institucional estable. Éste fue el caso de los dos últimos discípulos de Cajal: Fernando de Castro Rodríguez (1896-1967) y Rafael Lorente de Nó (1902-1991), quienes iniciaron la orientación fisiológica de la Escuela Histológica cajaliana, dominada hasta entonces por la ingente obra neurohistológica del maestro. Tanto De Castro como Lorente, neurohistólogos consumados en plena juventud, orientaron tempranamente sus estudios experimentales hacia el análisis de la función del sistema nervioso. El curso de su carrera científica, que les llevó al umbral del premio Nobel, diverge a finales de los años veinte: De Castro permaneció en España, carente de medios y de apoyo institucional para el desarrollo de su investigación funcional del glomus carotídeo, cuya función quimiorreceptora había postulado en sus brillantes estudios sobre el seno carotídeo publicados entre 1926 y 1928. Lorente, por su parte, ante los obstáculos que le impedían evolucionar desde los estudios histológicos hasta los neurofisiológicos, optó por continuar su labor investigadora en Estados Unidos donde, con el apoyo de diversas instituciones, se convirtió en una gran figura de la neurofisiología, sobre todo en el campo de las sinapsis neuronales.

### **1. Estudios sobre la organización de la corteza cerebral. Anatomía y fisiología del sistema acústico**

Nacido en Zaragoza, el 8 de abril de 1902, Lorente de Nó se formó en la Facultad de Medicina de aquella Universidad. Inicialmente interesado por la investigación termodinámica<sup>2</sup>, se introdujo en el terreno de la neurohistología comparada bajo el patrocinio de Pedro Ramón y Cajal (1854-1950), profesor de obstetricia y ginecología en dicha Facultad, trabajando sobre el sistema oculomotor de la rana, la compresión de la médula espinal y la coccidiosis cerebral en el conejo; estudios que dieron lugar a varias publicaciones aparecidas entre 1919 y 1920<sup>3</sup>. Fue Pedro Ramón quien le recomendó, a principios de los años veinte, que se dirigiese a Madrid para trabajar junto a su hermano Santiago<sup>4</sup>. Lorente se incorporó al Laboratorio de Investigaciones Biológicas en calidad de becario, simultaneando, en un principio, la investigación histológica con la finalización de su licenciatura en Medicina, convirtiéndose, de este modo, en el más joven discípulo de Cajal<sup>5</sup>.



Desde 1921 hasta 1924, Lorente llevó a cabo diversos trabajos anatómicos sobre la corteza cerebral del ratón y el cerebro posterior<sup>6</sup>, ocupándose, aunque en menor medida, de la regeneración de la médula espinal<sup>7</sup>. En su trabajo sobre la corteza acústica del ratón realizó una descripción fundamental de la estructura de la corteza cerebral, tema que fue objeto de estudio en años posteriores. Su publicación, en 1922, coincidió con la revisión por parte de Cajal de sus antiguos estudios sobre la organización neuronal de la corteza cerebral utilizando el método de Golgi. De hecho, ese mismo año, aparecieron publicados dos estudios del propio Cajal sobre la corteza retrosplenial en roedores y sobre la organización de la corteza cerebral del gato, respectivamente<sup>8</sup>. Se situaba así Lorente, con sus primeros trabajos neuroanatómicos sobre la corteza cerebral, dentro de la importante generación que, continuadora de Golgi y de Cajal y su modelo histológico general del sistema nervioso, desarrolló positivamente la doctrina de las localizaciones cerebrales. Desde la doctrina embriogenética, Lorente contribuyó claramente a la diferenciación sistemática, la ordenación topográfica, de la citoarquitectura de la corteza cerebral —el papel de las áreas rinencefálicas o allocortex y, sobre todo, fue el primero en describir los principios de la organización funcional del neocortex—, confirmando las ideas de A. Campbell, K. Broadman y C. A. Kappers<sup>9</sup>.

Fue a partir de 1924 cuando, tras una estancia del profesor y premio Nobel (1915) Robert Bárány (1876-1936) en Zaragoza, donde impartió un cursillo teórico-práctico en diciembre de 1923, y después en el Instituto Cajal, Lorente inició el estudio de la anatomía y fisiología del laberinto acústico y del aparato vestibular<sup>10</sup>.

En una nota necrológica sobre Lorente, Kruger y Woolsey afirman que Bárány:

«was astounded to find such a knowledgeable young man in his audience and promptly invited the freshly graduated physician-scientist to join his laboratory in Uppsala»<sup>11</sup>.

Pensionado, a instancias de Cajal, por la Junta para Ampliación de Estudios<sup>12</sup>, Lorente visitó, en abril de 1924, el «Pharmakologisch Institut» de Utrecht, dirigido a la sazón por el profesor R. Magnus. A continuación acudió a la «Otolaryngologiska Universitetskliniken» de Upsala, donde permaneció hasta 1927 trabajando junto a su director, el profesor Bárány<sup>13</sup> —representante, junto con Meynert y Obersteiner, de la escuela neurológica vienesa y principal autoridad de la audiología moderna—.



Junto a Bárány, Lorente —definitivamente orientado hacia la neurofisiología— conectó con la principal corriente fisiológica dedicada a los sentidos y, en especial, a las funciones del aparato vestibular, representada por P. Flourens, H. Aubert, J. Breurer, A. Crum-Brown, W. Bechterew, J. Ewald, R. Dodge y el propio Bárány —verdadero especialista en los trastornos clínicos de la función laberíntica y el vértigo—<sup>14</sup>.

Mientras esperaba un nombramiento en el Instituto Cajal, Lorente realizó asimismo, hacia finales del año 1926, una breve estancia en el «Neurobiologischen Institut» de Berlín, donde tuvo la oportunidad de trabajar junto a Cécile y Oskar Vogt (1870-1959) —junto a Grunbaum y Sherrington, los primeros en correlacionar la citoarquitectura del cortex cerebral con la estimulación eléctrica—. Una prórroga de la pensión de la Junta para el curso 1928-1929, solicitada ante «la imposibilidad para continuar sus investigaciones en Madrid», pues, como reconoció Cajal, «necesita un instrumental ausente de nuestros centros de investigación»<sup>15</sup>, le permitió continuar sus estudios de fisiología del aparato vestibular en Upsala y en Copenhague —donde presentó una comunicación al Congreso Internacional de Otología<sup>16</sup>, celebrado entre el 29 de julio y el 1 de agosto de 1928— y, finalmente, en el Instituto Fisiológico de Königsberg.

Los trabajos que realizó en esta etapa centroeuropea, consistentes en la sección de diversos músculos oculares y el registro de sus contracciones y elongaciones al someter al animal en experimentación a giros que excitaban su órgano del equilibrio, permitieron a Lorente precisar el mecanismo de los reflejos oculares<sup>17</sup>. Combinó, además, los resultados fisiológicos con un detallado estudio anatómico de las porciones sensoriales del laberinto<sup>18</sup>.

A instancias del profesor A. Blohmke, Lorente realizó en Königsberg [i. Pr.] estudios sobre el nistagmus producido por excitación eléctrica (farádica) de la superficie de los tubérculos cuadrigéminos y del tálamo, pudiendo determinar que el citado nistagmus, en contra de lo pensado hasta entonces, no procedía de los tubérculos cuadrigéminos anteriores, sino de un centro talámico situado en la base de esta región cerebral por debajo de los cuerpos geniculados. Lorente pudo demostrar además que la lesión de este centro originaba un nistagmus espontáneo de dirección contraria a la del producido por la excitación eléctrica. Con posterioridad, las investigaciones anatómicas llevadas a cabo en este sentido determinarían exactamente la naturaleza de este centro, el cual representaba, de hecho, la extremidad oral de la sustancia reticular que,



según las investigaciones de Lorente, era la encargada de elaborar los reflejos vestibulares <sup>19</sup>.

Lorente regresó a España en enero de 1929, encontrándose nuevamente con la falta de equipo de trabajo adecuado y de apoyo económico, por lo que, según recuerda el profesor Gallego, hubo de simultanear su labor en el Instituto Cajal con la práctica clínica como otorrinolaringólogo al lado del Dr. García Tapia <sup>20</sup>. Posteriormente, fue propuesto para cubrir la Jefatura del Servicio de Otorrinolaringología de la Casa de Salud Valdecilla, de Santander, haciéndose cargo de la dirección del laboratorio de histología y fisiología del sistema acústico-vestibular <sup>21</sup>, sobre cuya creación el director de dicho Hospital, Wenceslao López Albo, escribió lo siguiente:

«Cuando nosotros en la primavera pasada y en cumplimiento de la honrosa misión que nos fuera conferida, celebramos una entrevista con Cajal, a propósito de la propuesta que de su discípulo el dr. Lorente de No íbamos a someter a la consideración del Patronato de la Casa de Salud Valdecilla para la plaza de oídos, nariz y garganta, después de ponderarnos los grandes merecimientos de uno de sus discípulos más predilectos, oímos, contristados, lamentarse a nuestro venerable maestro de la falta de medios económicos con que luchaba para poder proporcionar a su discípulo el material necesario para que continuara sus investigaciones. El Maestro nos oyó a la vez que con la pena del padre cuyo hijo espiritual se le iba, con la satisfacción de que dispondrá de medios de trabajo pues ya el marqués de Valdecilla se había adelantado a ofrecer costear el laboratorio histológico y de fisiología del oído para el dr. Lorente de No.

No olvidaremos jamás, ni a buen seguro ninguno de los presentes, cómo el noble anciano d. Ramón Pelayo, al enterarse de que el dr. Lorente de No ponía como condición para aceptar la plaza el que no le faltasen medios para investigar, con qué energía y emoción, unidas a ademán desinteresado, pronunció las siguientes palabras: “A ese muchacho se le dará todo lo que pida; que no le falte nada; corre de mi cuenta su laboratorio” <sup>22</sup>.

En efecto, fue Lorente de No quien, tras completar su formación clínica y quirúrgica con una pensión de la Casa de Salud Valdecilla visitando diversas instalaciones de Berlín, Königsberg y Frankfurt <sup>23</sup>, algunas de las cuales ya conocía por sus estudios de postgraduado, organizó este laboratorio. Él mismo reconoció la importancia de sus instalaciones «sin igual ni aún en los laboratorios americanos» <sup>24</sup>.

La línea de investigación que pretendió desarrollar fue la siguiente:

«en este laboratorio se han de estudiar en el primer tiempo los problemas siguientes, cuya investigación emprendimos en años pasados, habiendo tenido que interrumpirla después por razones diversas: relación con las distintas clases de nistagmus conocidas con cada uno de los conductos semicirculares, génesis de la prueba calórica, anatomía de las terminaciones centrales del vestibular y plan de estratificación de la corteza cerebral»<sup>25</sup>.

Este proyecto se truncó finalmente con la dimisión del propio Lorente de Nó el 14 de octubre de 1930<sup>26</sup>.

Con anterioridad, coincidiendo con una crisis organizativa de índole económica por la que atravesó la Casa de Salud Valdecilla, el 27 de junio de ese mismo año, apareció en la prensa santanderina la noticia de la invitación que el «Central Institute for the Deaf» (CID) de St. Louis (Missouri) había hecho a Lorente de Nó para que dirigiera su laboratorio de investigaciones anatómicas<sup>27</sup>. En la sesión del Patronato del 8 de agosto se dio cuenta de un escrito donde Lorente expuso una serie de condiciones cuyo cumplimiento consideró imprescindible para seguir desarrollando su labor investigadora en el Hospital Valdecilla. De no ser aceptadas, el firmante señaló que respondería afirmativamente a los ofrecimientos hechos por el Instituto americano. En esa misma reunión, el Patronato señaló como imposibles de atender «las propuestas del señor Lorente de No, sin duda muy razonables y justas desde el punto de vista de la investigación científica pero económicamente superiores de todo punto a los recursos de la Fundación»<sup>28</sup>. Dos meses más tarde, como apuntamos anteriormente, en la sesión del 14 de octubre, se notificaba su dimisión.

Efectivamente, con la ayuda del Dr. Alan Gregg, de la «Rockefeller Foundation», y las recomendaciones de Vogt y Bárány, Lorente aceptó la invitación que, para ocupar la jefatura del recién creado laboratorio para el estudio de los centros acústicos cerebrales, en el «Anatomical Research Laboratory» del «CID», en St. Louis, le hiciera su fundador, el Dr. Max Goldstein<sup>29</sup>. De este modo acabó la carrera investigadora de Lorente de Nó en España.

El exilio del joven investigador provocó un sentimiento de enorme contrariedad en Cajal, dado el marcado patriotismo de su personalidad, como así se deduce de la carta que este último remitió a su discípulo al conocer la noticia, en el mes de julio de 1930, en la que le manifestó su estupor ante tal decisión, por lo que suponía de agravio tanto a su propio país como a la Junta para Ampliación de Estudios<sup>30</sup>. Lorente justificó su actitud, contestando desde Santander a la anterior misiva de su maestro, en los siguientes términos:



«Creo bien que su sorpresa por mi proyectado viaje a América disminuirá mucho en cuanto considere V. las causas que deciden el traslado a aquellas tierras. Ciertamente es que la Junta y España o por mejor decir V. ha hecho mucho para que yo alcanzase una buena formación científica, pero precisamente por eso debo marchar a América. Continuar aquí es el mejor procedimiento para adquirir en corto plazo todas las características de esterilidad científica, en la que se encuentran sumidos la inmensa mayoría de los que un día fueron justas esperanzas de la Ciencia española<sup>31</sup> ... Pues bien, yo no quiero seguir ese camino. Si esa actitud merece censuras nunca podré comprenderlas ... Y no será la Junta para Ampliación de Estudios quien pueda censurarme<sup>32</sup> ... En enero del 29 regresé a Madrid para encontrar allí el mismo estado de cosas que el año anterior, esto es, la imposibilidad de seguir trabajando. Y cuando se me hizo el ofrecimiento de la clínica de oídos de esta Casa de Salud, a una pregunta mía sobre la opinión de la Junta se me contestó con estos o muy parecidos términos: "Bien, su permanencia en Santander representará una etapa más de su vida antes de venir a Madrid" y con ello consideré, y quien duda que con razón, que no podía ser en Madrid donde hubiese de seguir dedicado a la Ciencia.

Aquí, en Santander, el Marqués de Valdecilla con una generosidad sin límites ha montado un laboratorio modelo<sup>33</sup>; pero las necesidades de la clínica hacen totalmente imposible que yo me asome a él. Desde febrero hasta aquí he operado la no despreciable cifra de 481 enfermos, de ellos 50 de operaciones tan laboriosas y tan llenas de responsabilidad como extirpación de tiroides, laringuectomía, cánceres de cuello, de maxilar superior, etc.; en estas condiciones no hay fuerzas ni energía moral que basten para continuar mirando al microscopio. Por eso con harto dolor me veo precisado a abandonar Santander y a la vez la clínica; en América ofrecen un puesto que está destinado exclusivamente a la investigación científica y a ello me agarro como la última salvación posible. Que no se me censure abandonar España, pues mi deber ineludible, después de los sacrificios realizados por unos y por otros, es no abandonar la labor científica»<sup>34</sup>.

En St. Louis, Lorente continuó sus experimentos sobre la producción de lesiones discretas modificantes de los reflejos vestibulo-oculares y concluyó los relativos a la histofisiología del núcleo coclear primario y de la corteza cerebral, publicando sus resultados en unos trabajos unánimemente reconocidos como clásicos<sup>35</sup>.

Los estudios sobre los núcleos cocleares fueron completados posteriormente con observaciones, inicialmente inéditas, del propio Lorente realizadas entre 1936 y 1938 en el «Rockefeller Institute» de New York e introducidas en sucesivas revisiones aparecidas hasta finales de los años setenta, siendo publicados en 1981 cuando, con la ayuda



del Dr. Victor Goodhill, se reunieron en una única obra titulada *The Primary Acoustic Nuclei* <sup>36</sup>.

Lorente trabajó inicialmente sobre la hipótesis sostenida por Cajal acerca de la posible existencia de algún tipo de correlación entre la distribución de las fibras en los núcleos y la localización de la percepción sonora coclear, habida cuenta que, desde los trabajos de Held (1893) y Kölliker (1896, 1909) era bien conocido que las fibras cocleares al llegar al bulbo espinal se dividían en dos haces, anterior y posterior. Las numerosas observaciones de preparaciones teñidas con el método denominado de «Golgi rápido» que Lorente efectuó, evidenciaron que la división en haces se producía a un nivel distinto para cada fibra, o cada pequeño grupo de fibras, de manera que la línea imaginaria que uniría los puntos de bifurcación en las secciones más mediales sería más recta que la que los uniría en secciones más parasagitales.

Una de las aportaciones más relevantes de Lorente al conocimiento de los núcleos cocleares fue la subdivisión en territorios de los núcleos principales ya conocidos: ventral, posterior y dorsal (*tuberculum acusticum*). El núcleo ventral, cuya importancia había sido puesta de manifiesto por Cajal (1909), Harrison e Irving (1965) y Osen (1969), fue objeto de estudio minucioso permitiéndole identificar tres regiones principales: I, II —dispuestas, según Lorente, en una serie de capas celulares que estarían en relación con la compleja distribución de los fascículos de fibras aferentes que él mismo describió— y III, que en posteriores revisiones hizo corresponder a las áreas celulares descritas por Osen en 1969: áreas de las células globulares, de las pequeñas esféricas y de las grandes esféricas. Asimismo, Lorente estableció una compleja clasificación de las neuronas de los núcleos cocleares, considerando la existencia de un mínimo de 50 a 60 tipos neuronales distintos. En este sentido, puso de relieve la importancia de las células de Golgi tipo II o de axón corto como elementos fundamentales en la organización interna de los núcleos. Sus estudios celulares incluyeron un análisis pormenorizado de las capas del tubérculo acústico: I, plexiforme o molecular, II, de las células bipolares, III, de las células verticales («corn cells») y IV o polimórfica <sup>37</sup>. Según su diseño del plan general del sistema acústico, los núcleos acústicos primarios constituirían un cerebro en miniatura con su propio «cerebelo»: el núcleo dorsal o tubérculo acústico —filogenéticamente posterior al cerebelo motor—, el cual decidiría qué vías deberían abrirse y cuáles cerrarse al impulso coclear.

Sus investigaciones sobre fisiología otológica sitúan a Lorente, en suma, junto con Halpike Dix, entre los introductores en la clínica del estudio de la equilibración de sonoridad y de la valoración del umbral



de discriminación de intensidad que, junto a las pruebas laberínticas, tanta importancia han tenido en el diagnóstico de ciertos procesos del laberinto <sup>38</sup>.

Por otra parte, sus «Studies on the structure of the cerebral cortex», publicados en el *Journal für Psychologie und Neurologie* en 1933 y 1934 <sup>39</sup>, representaron la continuación de sus descripciones pormenorizadas de las áreas corticales iniciadas en 1922 <sup>40</sup>, que fueron posteriormente publicadas de modo conjunto en el trabajo titulado «Cerebral Cortex: Architecture, Intracortical Connections, Motor Projections», incluido como capítulo (XV) en el gran tratado de J. F. Fulton, *Physiology of the nervous system* (1938) <sup>41</sup>.

En la descripción fundamental que Lorente hizo de la estructura de la corteza cerebral diferenció las dos tipologías de cadenas neuronales: algunas incluían uniones cortas con células de una sola capa; otras, en cambio, más largas, incluían células de diferentes capas. Estas uniones largas variaban poco en las distintas especies de mamíferos, pero las cortas mostraban un progresivo aumento cuantitativo desde el ratón al hombre. Así, la corteza del ratón presentaba un relativo número de células con axones ascendentes, mientras que aquéllas con axón corto o «células internunciales» —según la propia denominación de Lorente— eran relativamente escasas. En la corteza humana, sin embargo, observó, además de un aumento en el número de células con axones ascendentes, un incremento más que notable de las células que poseen axón corto; aumento que no estaba limitado a una única capa, sino que aparecía en todas ellas; si bien en diferentes regiones corticales el aumento era más pronunciado en algunas capas como, por ejemplo, en el área estriada en la capa IV y en el área motora en la capa V. Por su parte, Cajal asumió que el gran número de células con axón corto era la expresión anatómica de la delicadeza de función del cerebro humano. De hecho, la organización de la corteza cerebral es el resultado de un lento proceso de adaptación evolutiva que, habiendo sufrido diferentes modificaciones, se ha convertido en la parte más compleja del sistema nervioso central; si bien, la existencia de un plan básico de organización cortical parece demostrarse en toda la escala de mamíferos <sup>42</sup>.

## 2. La fisiología del nervio

Lorente no regresó jamás a España para continuar su labor investigadora. El estallido de la guerra civil y la subsiguiente situación

de penuria post-bélica alejaron definitivamente esa posibilidad que, antes del estallido del conflicto, aún parecía contemplar. Así se deduce del contenido de las cartas que Lorente envió a José Castillejo —secretario de la Junta para la Ampliación de Estudios— antes de emprender viaje a St. Louis y durante la primera parte de su estancia allí. En una de dichas misivas, fechada en Zaragoza, el 7 de enero de 1931, escribía Lorente:

«No he firmado contrato por número de años, ni por plazo alguno; ni lo firmaría tampoco, pues ni conozco América, ni aún he perdido completamente la esperanza de poder, un día, trabajar en España ... No sé si en América fracasaré, puede que así ocurra, mas para tal caso, siempre tengo la oferta de una pensión Rockefeller para trabajar en Upsala, en la clínica de Bárány, o la de un buen puesto con Vogt en Berlín para estudiar anatomía cerebral. Y si nada de esto me satisficiese [sic], siempre me queda la posibilidad de volver a España a ganar dinero»<sup>43</sup>.

Del mismo modo se manifestaba Lorente en otra carta, fechada en St. Louis, el 6 de mayo de 1931, donde decía:

«la permanencia aquí representa pues un buen compás de espera hasta que en España sea posible el dedicarse al cultivo de la ciencia sin apremios»<sup>44</sup>.

Dos años más tarde, el 28 de mayo de 1933, seguía sin mostrarse contrario a regresar a España, aunque sus palabras dejaban traslucir un cierto pesimismo ante esta posibilidad:

«la carta de Cajal da a entender que quizá las condiciones de trabajo en España puedan ser satisfactorias. Si lo fuesen yo volvería. Lo mismo da que el Laboratorio esté en el South Kinghighway que en el Cerro de San Blas. Pero recordando nuestra conversación pocos días antes de salir de Madrid, pienso que cuando V. no ha escrito las condiciones siguen siendo las mismas, y en ese caso claro está vale más seguir siendo extranjero y laborar con fruto, que vivir en la Patria y no poder trabajar»<sup>45</sup>.

La contestación de Castillejo desde Madrid, el 25 de octubre siguiente, debió de ser determinante para disuadirle definitivamente de su regreso:

«veo que la situación de usted en San Luis es por ahora satisfactoria, ofreciéndole posibilidades de trabajo sin luchas ni celos. Creo que sería imprudente renunciar a ella mientras España no pueda ofrecer, si no cosa igual, al menos algo tolerable y aceptable»<sup>46</sup>.



Ante esta situación, en 1936, Lorente se trasladó, invitado por Herbert Gasser, al «Rockefeller Institute» de New York donde, como miembro del mismo desde 1941, permaneció hasta su jubilación en 1967. Allí aplicó a los descubrimientos de Cajal los más modernos métodos electrofisiológicos, realizando importantes contribuciones al conocimiento de la anatomía y la fisiología de la sinapsis neuronal. Sus trabajos <sup>47</sup> «Synaptic delay of motoneurons» (1935) , «Synaptic stimulation of motoneurons as local process» (1938) <sup>48</sup> y, en especial, «Transmission of impulses through cranial motor nuclei» (1939) <sup>49</sup> y *A study of Nerve Physiology* (1947) <sup>50</sup>, primera gran obra sistematizadora de los conocimientos básicos del sistema nervioso desde el punto de vista electrofisiológico, donde Lorente hizo un estudio matemático y eléctrico realmente exhaustivo de la teoría de potencial en conductor volumétrico, son referencia obligada en la moderna neurofisiología. Según él mismo afirmó:

«Los resultados de estos estudios fueron suficientes para volver con probabilidades de éxito al análisis de los registros eléctricos de fenómenos centrales, que tan enigmáticos parecían diez años antes. No hubo entonces dificultad alguna en analizarlos y así obtener un concepto claro de la forma en que los impulsos nerviosos invaden las arborizaciones presinápticas y la forma en que los impulsos son conducidos en las dendritas y cuerpos de las neuronas. Sabemos ahora -escribía en 1950- que además de la complejidad creada por la existencia de cadenas de neuronas internunciales, hay la complejidad creada por los fenómenos que se producen en cada arborización presináptica y en cada neurona» <sup>51</sup>.

A Lorente se debe la descripción detallada de la riqueza de terminaciones sinápticas alrededor de una neurona, y el haber demostrado que toda la complejidad estructural de los centros obedece a la repetición de dos tipos de circuitos neuronales: los llamados circuitos de cadena múltiple y los circuitos de cadena cerrada. Estos circuitos permiten que un sólo impulso presináptico pueda dar lugar a una descarga difusa y prolongada, y a que una neurona determinada entre en un ciclo continuo de actividad al ser reexcitada una y otra vez por el estímulo que circula por el circuito. Lorente esquematizó claramente la disposición de estos circuitos. Su comportamiento fisiológico se explica fácilmente teniendo en cuenta la existencia del «retardo sináptico», que es el tiempo que media entre la llegada del último impulso presináptico preciso para asegurar la transmisión y la descarga postsináptica; retraso que es mayor en las sinapsis de los ganglios vegetativos (5 msg.) que en las del sistema nervioso central (0,5 msg.). Por consiguiente, la introducción de una nueva sinapsis introduciría un retraso.



Al verificarse ahora la producción de un nuevo impulso, cuando la neurona es excitada, este impulso llevaría un cierto retraso en relación con el anterior. Estos impulsos y el hecho de que la neurona tiene un ciclo de excitabilidad, con un período refractario después de la excitación, explican, en general, todos los fenómenos de la conducción sináptica.

La descarga continuada de una neurona motora es la consecuencia del «bombardeo internuncial», según la expresión de Lorente, es decir, de la llegada a dicha neurona de impulsos que caminan a través de distintos recorridos sinápticos y que, originados por un impulso inicial único, van a constituir una serie escalonada en el tiempo.

En su experimento acerca de la excitación de las neuronas motoras del cuarto par craneal, Lorente demostró un ejemplo clásico de circuito neuronal internuncial. Sus investigaciones evidenciaron que es posible provocar desde el laberinto una contracción refleja de los músculos inervados por el motor ocular, después de haber seccionado el fascículo longitudinal posterior. Como ésta era la única vía conocida en aquel momento, fue preciso admitir la existencia de otra vía, hasta entonces ignorada, en la sustancia reticular. Esta vía está constituida por cadenas de neuronas internunciales del tipo anteriormente descrito.

Con estos conceptos no sólo pudieron explicarse fenómenos como los de post-descarga y otros, sino que además se explicó la conducción por vías distintas de los sistemas de haces clásicamente conocidos, y se encontró un papel fisiológico para la multitud de neuronas «internunciales» existentes en la sustancia gris de los centros nerviosos<sup>52</sup>.

En la década de los cincuenta y hasta 1966, Lorente, centrado en el estudio de los potenciales bioeléctricos y las bases físicas del potencial de acción, emprendió numerosos trabajos en colaboración con su último discípulo, Vicente Honrubia<sup>53</sup>, y otras destacadas figuras de la neurofisiología, como T. P. Feng<sup>54</sup>, Y. Laporte<sup>55</sup>, L. Larramendi<sup>56</sup> y G. A. Condouris<sup>57</sup>, estudiando los fenómenos de conducción decremental y conducción continua, dirigidos a refutar el principio del «todo o nada» de la transmisión nerviosa, parte esta última de su obra apenas reconocida y contrastada.

En 1972, con el respaldo de las Fundaciones «Ahmanson» y «Hope for Hearing», Lorente se trasladó, en calidad de profesor emérito, al Departamento de Anatomía de la «Division of Head and Neck Surgery» de la «School of Medicine» de la Universidad de California en Los Angeles (U.C.L.A.), pudiendo prolongar de este modo parcialmente sus investigaciones hasta 1981, año en el que se trasladó definitivamente a Tucson (Arizona), donde falleció diez años después.



Las vicisitudes acaecidas en los inicios de la carrera científica del que fuera el último discípulo de Cajal y uno de los gigantes en el desarrollo de la neuroanatomía y la neurofisiología modernas, pusieron de manifiesto las limitaciones que, a pesar del amplio despliegue institucional y del notable esfuerzo de impulso de la actividad científica encarnado fundamentalmente por la Junta para Ampliación de Estudios, presentaba el sistema científico español para abordar nuevas áreas de investigación. Unas limitaciones que, tan sólo unos años más tarde, se transformarían además en hostilidades contra todo aquello que representara el legado de Cajal.

### Notas

<sup>1</sup> Cf. F. DE CASTRO, *Cajal y la Escuela Neurológica Española, Madrid*, Editorial de la Universidad Complutense, 1981.

<sup>2</sup> R. LORENTE DE NÓ, «Concepto de Temperatura», *Revista del Ateneo Científico Escolar de Zaragoza* (1917).

<sup>3</sup> R. LORENTE DE NÓ, «Un nuevo método de impregnación metálica de los elementos nerviosos a base de platino coloidal», *Aragón Médico* (1919); «Estudios sobre las alteraciones de los centros nerviosos en la coccidiosis hepática del conejo», *Anales de la Facultad de Medicina de Zaragoza* (1919); «Contribución al estudio del fascículo longitudinal posterior en los batracios», *Ibidem*; «Notas acerca de las alteraciones de los centros nerviosos en la coccidiosis hepática del conejo», *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid*, 18 (1920).

<sup>4</sup> Cf. L. KRUGER, T. A. WOOLSEY, «Rafael Lorente de NÓ: 1902-1990», *The Journal of Comparative Neurology*, 300, 1-4 (1990); J. NAVARRO, «La Escuela Neurohistológica Española. La obra de Rafael Lorente de NÓ». En: *Actas del IX Congreso Nacional de Historia de la Medicina*, Zaragoza, Universidad de Zaragoza, 1991, vol. II, p. 687-694; A. GALLEGO FERNÁNDEZ, «Trayectoria científica de Rafael Lorente de NÓ», *Madrid Médico* [junio, 1991, sup. 2, Especial Rafael Lorente de NÓ], 3-10.

<sup>5</sup> Desde 1922, Lorente figuró como ayudante del Instituto Cajal. Ese mismo año y en calidad de discípulo, participó en el *Libro en honor de D. Santiago Ramón y Cajal. Trabajos originales de sus admiradores y discípulos, extranjeros y nacionales*, Madrid, Jiménez y Molina, Impresores, 1922, con el siguiente trabajo: «Contribución al conocimiento del nervio trigémino» (vol. II, p. 13-30).

<sup>6</sup> R. LORENTE DE NÓ, «La corteza cerebral [acústica] del ratón», *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas*, 20, 41-80 (1922a); Estudios sobre el cerebro posterior (protuberancia y bulbo raquídeo), *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas*, 20, 101-112 (1922b); *Études sur le cerveau postérieur*, *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas*, 22, 51-65 (1924a).

<sup>7</sup> R. LORENTE DE NÓ, «La regeneración de la médula espinal en las larvas de batracio», *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas*, 19, 147-183 (1921).

<sup>8</sup> S. RAMÓN Y CAJAL, «Studien über die Sehrinde der Katze», *Journal für Psychologie und Neurologie*, 29, 161-181 (1922a); «Estudios sobre la fina estructura de la corteza



regional de los roedores», *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas*, 20, 1-30 (1922b).

<sup>9</sup> H. HECAEN, G. LANTERI-LAURA, *Evolution des connaissances et des doctrines sur les localisations cerebrales*, Paris, Desclée de Brouwer, 1977.

<sup>10</sup> R. LORENTE DE NÓ, «Observations sur les réflexes toniques oculaires», *Travaux du Laboratoire de Recherches Biologiques*, 22, 143-167 (1924b). Sobre la relación entre Bárány y Lorente, véase la necrológica que este último le dedicó: R. LORENTE DE NÓ, Prof. Robert Bárány, *Laryngoscope*, 46, 392-393 (1936).

<sup>11</sup> L. KRUGER, T. A. WOOLSEY (1990), *op. cit.*, p. 2.

<sup>12</sup> Por R. O. de 11 de marzo de 1924. Véase el Expediente de Rafael Lorente de NÓ. Archivo de la Junta para la Ampliación de Estudios, Centro de Documentación de la Residencia de Estudiantes, Madrid, C. 88, n° 335.

<sup>13</sup> Cf. *la Memoria correspondiente a los cursos 1926-1927 y 1927-1928*, Madrid, Ed. Junta para la Ampliación de Estudios, 1929, p. 40-42.

<sup>14</sup> Cf. L. C. MCHENRY, *Garrison's History of Neurology*, Springfield, Thomas, 1969; W. HAYMAKER, F. SCHILLER, *The Founders of Neurology*, Springfield, Thomas, 1970.

<sup>15</sup> Así figura en la solicitud que, con fecha 9 de junio de 1928, Cajal realizó a la Junta con el fin de concederle a Lorente «las facilidades necesarias para que pueda trasladarse nuevamente a la Universidad de Upsala, donde ha trabajado con anterioridad, concediéndole al efecto una pensión durante diez meses ... autorizándole también para realizar sus trabajos en Alemania en colaboración con el profesor Hoffman, de Freiburg». Cf. Expediente de Rafael Lorente de NÓ. Archivo de la Junta para la Ampliación de Estudios, *loc. cit.*

<sup>16</sup> Titulada «Ueber den Nervenmechanismus der Vestibularis Augenreflexe», según consta en un curriculum vitae redactado por el propio Lorente que se conserva en su Expediente personal del Archivo de la Junta para la Ampliación de Estudios, *loc. cit.*

<sup>17</sup> R. LORENTE DE NÓ, «Études sur l'anatomie et la physiologie du labyrinthe de l'oreille et du huitième nerf. I. Les réflexes toniques de l'oeil: Quelques données sur le mécanisme des mouvements oculaires», *Travaux du Laboratoire de Recherches Biologiques*, 23, 391-392. Véase, además: R. LORENTE DE NÓ, «Untersuchungen über die Anatomie und die Physiologie der Nervus octavus und des Ohrlabyrinths», *Travaux du Laboratoire de Recherches Biologiques*, 25, 157-298 (1927-1928). L. KRUGER, Th. A. WOOLSEY, *op. cit.*, p. 3, detallan las publicaciones de Lorente sobre este tema.

<sup>18</sup> R. LORENTE DE NÓ, «Études sur l'Anatomie et la Physiologie du labyrinthe de l'oreille et du VIII<sup>e</sup> nerf. II. Quelques données au sujet de l'anatomie des organes sensoriels du labyrinthe», *Travaux du Laboratoire de Recherches Biologiques*, 24, 53-153 (1926).

<sup>19</sup> Cf. *Memoria correspondiente a los cursos 1928-1929 y 1929-1930*, Madrid, Junta para la Ampliación de Estudios, 1931, p. 63-64.

<sup>20</sup> Cf. A. GALLEGO FERNÁNDEZ, *op. cit.*, p. 6.

<sup>21</sup> *Libro de Actas del Patronato de la Casa de Salud Valdecilla*, sesión del 14 de enero de 1929, p. 19-20; *El Diario Montañés*, 17 de enero de 1929, p. 1. Cf. F. SALMÓN, L. GARCÍA BALLESTER, J. ARRIZABALAGA, *La Casa de Salud Valdecilla. La introducción del hospital contemporáneo en España*, Santander, Universidad de Cantabria, Asamblea Regional de Cantabria, 1990. Asimismo, sobre la estancia de Lorente en el Hospital Valdecilla, véase el artículo que se publicó en el boletín de dicho Hospital: *Valdecilla. Noticias*, n° 12, julio-agosto, 1996, p. 16-18.



<sup>22</sup> W. LÓPEZ ALBO, «La obra cultural de la Marquesa de Pelayo. La Biblioteca Médica de la Casa de Salud Valdecilla», *El Diario Montañés*, 24 de octubre de 1929, p. 2.

<sup>23</sup> Cf. *El Diario Montañés*, 29 de enero de 1929, p. 1.

<sup>24</sup> R. LORENTE DE NÓ, «El servicio de Otorrinolaringología», *El Diario Montañés*, 24 de octubre de 1929, p. 7.

<sup>25</sup> *Ibidem*.

<sup>26</sup> *Libro de Actas del Patronato de la Casa de Salud Valdecilla*, sesión del 14 de octubre de 1930, p. 109.

<sup>27</sup> *El Cantábrico*, 27 de junio de 1930, p. 3.

<sup>28</sup> *Libro de Actas del Patronato de la Casa de Salud Valdecilla*, sesión del 14 de octubre de 1930, p. 109.

<sup>29</sup> Cf. L. KRUGER, Th. A. WOOLSEY, *op. cit.*, p. 2. Asimismo, sobre esta institución, véase: H. S. LANE, *The History of the Central Institute for the Deaf*, St. Louis, Central Institute for the Deaf, 1981, p. 230-231.

<sup>30</sup> Cf. Carta-Borrador autógrafo de Cajal a Lorente de Nó, sin fecha (ca. VI-VII, 1930). Madrid, Biblioteca Nacional, sección de Manuscritos, Mss. 22112, núm. 150. Sobre la relación epistolar mantenida entre Cajal y Lorente, puede consultarse: J. M. LÓPEZ PIÑERO, A. RODRÍGUEZ QUIROGA, *Epistolario selecto de Santiago Ramón y Cajal*, Madrid/Aranjuez, Fundación de Ciencias de la Salud/Ediciones Doce Calles. [En prensa].

<sup>31</sup> Se refiere implícitamente Lorente al «doloroso caso del Dr. J. Negrín», así como a ciertos discípulos del propio Cajal que «sucesivamente han ido perdiéndose para la Ciencia». En estos términos se expresa Lorente en carta dirigida a José Castillejo, fechada en Zaragoza, el 7 de enero de 1931, poco antes de marchar definitivamente a Norteamérica. Archivo de la Junta para la Ampliación de Estudios, *loc. cit.*

<sup>32</sup> Sobre este respecto, escribió Cajal a José Castillejo, secretario de la Junta, instándole a «... meditar tomando una resolución heroica. A mi juicio, salvo alguna excepción, no deberíamos pensionar más que a auxiliares y a catedráticos. Abriendo la mano, no hacemos sino exportar a los Estados Unidos lo poco bueno que tenemos...». Carta-borrador, sin fecha (ca. IX-1930), Madrid, Biblioteca Nacional, Mss. 22112, núm. 37.

<sup>33</sup> Ramón Pelayo de la Torriente, Marqués de Valdecilla, regentaba la Presidencia del Patronato de la Casa de Salud Valdecilla, siendo Consejero de Honor del mismo, Gregorio Marañón Posadillo y Director Médico Wenceslao López Albo. Cf. F. VÁZQUEZ GONZÁLEZ-QUEVEDO, *Médicos y Hospitales de Santander (1930-1976)*, Santander, Ediciones Librería Estudio, 1977, p. 29; F. SALMÓN, L. GARCÍA BALLESTER, J. ARRIZABALAGA, *op. cit.*

<sup>34</sup> Carta mecanografiada de Rafael Lorente de Nó a Cajal, fechada en Santander, en julio de 1930. Consta de 3 páginas: las dos primeras en Madrid, Legado Cajal, legajo 2025, núm. 1133; y página 3 en Madrid, Biblioteca Nacional, Mss. 22112, núm. 151.

<sup>35</sup> R. LORENTE DE NÓ, «Anatomy of the eighth nerve. The central projection of the nerve endings of the internal ear», *Laryngoscope*, 43, 1-38 (1933a); «Anatomy of the eighth nerve. General plan of structure of the primary cochlear nuclei», *Laryngoscope*, 43, 327-350 (1933b); «Vestibulo-ocular reflex arc», *Archives of Neurology and Psychiatry*, 30, 245-291 (1933c); «The interaction of the corneal reflex and vestibular nystagmus», *American Journal of Physiology*, 103, 704-711 (1933d).

<sup>36</sup> R. LORENTE DE NÓ, *The Primary Acoustic Nuclei*, Los Angeles, Raven eds., 1981.

<sup>37</sup> Cf. P. GIL-LOYZAGA, «Estudios de Lorente de Nó sobre los núcleos cocleares», *Madrid Médico* (junio, 1991, sup. 2), p. 17-19.

<sup>38</sup> R. POCH VIÑALS, «La Otorrinolaringología». En: P. LAÍN ENTRALGO (Ed.), *Historia Universal de la Medicina*, Barcelona, Salvat, 1973, vol. 7, p. 363-310.

<sup>39</sup> R. LORENTE DE NÓ, «Studies on the structure of the cerebral cortex, I. The area entorhinalis», *Journal für Psychologie und Neurologie*, 45, 381-437 (1933e); «Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of ammonic system», *Journal für Psychologie und Neurologie*, 46, 113-177 (1934).

<sup>40</sup> Cf. A. FAIRÉN, «Studies on the structure of the cerebral cortex»: una obra inacabada de Rafael Lorente de Nó, *Madrid Médico* (junio, 1991, sup. 2), p. 14-16.

<sup>41</sup> J. F. FULTON, *Physiology of the nervous system*, Oxford University Press, 1938 [2nd. ed., 1943, 614 p; 274-313].

<sup>42</sup> Cf. F. VALVERDE, «Organización de la corteza cerebral», *Madrid Médico* (junio, 1991, sup. 2), p. 11-13.

<sup>43</sup> Carta autógrafa de Lorente de Nó a José Castillejo, fechada en Zaragoza, el 7 de enero de 1931. Expediente de Rafael Lorente de Nó. Archivo de la Junta para la Ampliación de Estudios, *loc. cit.*

<sup>44</sup> Carta autógrafa de Lorente de Nó a José Castillejo, fechada en St. Louis, el 6 de mayo de 1931. Expediente de Rafael Lorente de Nó. Archivo de la Junta para la Ampliación de Estudios, *loc. cit.*

<sup>45</sup> Carta mecanografiada de Lorente de Nó a José Castillejo, fechada en St. Louis, el 28 de mayo de 1933. Expediente de Rafael Lorente de Nó. Archivo de la Junta para la Ampliación de Estudios, *loc. cit.*

<sup>46</sup> Carta mecanografiada de José Castillejo a Lorente de Nó, fechada en Madrid, el 25 de octubre de 1933. Expediente de Rafael Lorente de Nó. Archivo de la Junta para la Ampliación de Estudios, *loc. cit.*

<sup>47</sup> R. LORENTE DE NÓ, «Synaptic delay of motoneurons», *Am. J. Physiol.*, 111, 272-282 (1935).

<sup>48</sup> R. LORENTE DE NÓ, «Synaptic stimulation of motoneurons as local process», *J. Neurophysiol.*, 1, 195-206 (1938).

<sup>49</sup> R. LORENTE DE NÓ, «Transmission of impulses through cranial motor nuclei», *J. Neurophysiol.*, 2, 402-464 (1939).

<sup>50</sup> R. LORENTE DE NÓ, «A study of nerve physiology». Part I. *Stud. Rockefeller Inst. Med. Res.*, 131, 1-496 (1947a); «A study of nerve physiology». Part II. *Stud. Rockefeller Inst. Med. Res.*, 132, 1-548 (1947b).

<sup>51</sup> Citado en: A. GALLEGO FERNÁNDEZ, *op. cit.*, p. 7.

<sup>52</sup> Cf. F. GRANDE COVIÁN, «La obra de Cajal y la fisiología del sistema nervioso», *Revista Ibyx*, X, 131-160 [151-155] (1952); F. RUBIA, Contribución de Lorente de Nó a la Neurofisiología, *Madrid Médico* (junio, 1991, sup. 2), p. 29-32.

<sup>53</sup> R. LORENTE DE NÓ, V. HONRUBIA, On the effect of anesthesice upon isolated single frog nerve fibers, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 48, 2065-2070 (1962); On the effect of sodium upon isolated single frog nerve fibers, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 49, 40-45 (1963); Continuous conduction of action potentials by peripheral myelinated fibers, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 52, 305-312 (1964a); Electrical stimulation of the internode of single fibers of nerves with intact sheath, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 52, 783-790 (1964b); Continuous conduction of action potentials by single myelinated



fibers of desheathed nerve: types of normal nerve fibers, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 52, 1318-1325 (1964c); Theory of the flow of action currents in isolated myelinated nerve fibers, I-XII, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 53, 938-945, 1384-1391; 54, 388-396, 770-777, 1061-1069, 1303-1310, 1606-1613; 55, 91-98, 321-328, 1118-1125 (1965-1966).

<sup>54</sup> R. LORENTE DE NÓ, T. P. FENG, «Analysis of effect of barium upon nerve, with particular reference to rhythmic activity», *J. Cell Com. Physiol.*, 28, 397-464 (1946).

<sup>55</sup> R. LORENTE DE NÓ, Y. LAPORTE, «Synaptic transmission in sympathetic ganglion», *J. Cell Com. Physiol.*, 35, 5-192 (1950).

<sup>56</sup> R. LORENTE DE NÓ, L. M. H. LARRAMENDI, F. VIDAL, «Restoration of sodium-deficient frog nerve fibers by an isotonic solution of guanidinium chloride», *Nature*, 178, 316-317 (1956).

<sup>55</sup> R. LORENTE DE NÓ, G. A. CONDOURIS, «Decremental conduction in peripheral nerve. Integration of stimulus in the neuron», *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 45, 592-617 (1959).