

## Centennial of the Nobel Prize for Golgi and Cajal — Founding of Modern Neuroscience and Irony of Discovery

Nai-Shin Chu

---

**Abstract-** In 1906, Golgi and Ramón y Cajal shared the Nobel Prize in Physiology or Medicine “in recognition of their work on the structure of the nervous system”. However, it was an unusual occasion in the history of Nobel Prize award because their views on the structure of the nervous system were not only different but even opposite, creating the “storm center of histological controversy”. Furthermore, the new staining method Cajal had employed to study the nervous system was developed by Golgi, creating an irony of discovery.

In 1873, Golgi revolutionized the histological study of the nervous system by developing a new staining method, “la reazione nera” or black reaction, which allowed good visualization of axons, dendrites and glia. But because his stain was so selective, staining only about 3 percent of neurons, he was unable to see clearly how the neuronal processes ended as they approached other neurons. Consequently, he embraced the popular belief that neuronal processes physically fuse with each other - the “reticular theory”.

On the other hand, Cajal was incidentally introduced to the Golgi stain 14 years after its discovery and immediately realized its beauty. He found that better results could be produced by staining more intensely and cutting thicker sections. He further observed that the Golgi stain worked best on non-myelinated axons. The search for brains containing non-myelinated axons led him to study birds and very young mammals, including embryos.

Cajal obtained fascinating results by modifying the Golgi stain and by studying avian and young mammalian brains. From those studies, Cajal was able to infer that axons and dendrites ended freely and did not physically anastomose. Therefore, he strongly advocated the “neuron theory”.

Golgi seemed to be too headstrong and too conservative to relinquish his belief that neurons constitute a network which reacts as a whole. On the other hand, Cajal’s hard work using the Golgi stain led to new understanding on the structure and function of the nervous system, and earned him “the founder of modern neuroscience”. This centennial occasion may be further impressed by Cajal’s comment on the shared Nobel Prize that “what a cruel irony of fate of pair, like Siamese twins united by the shoulders, scientific adversaries of such contrasting character !”.

**Key Words:** Golgi, Cajal, Nobel Prize, Nervous system, Reticular theory, Neuron theory

---

From the Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan.  
Received July 10, 2006.  
Revised and Accepted July 21, 2006.

Reprint requests and correspondence to: Nai-Shin Chu, MD,  
Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital,  
No. 199, Tung-Hwa N. Road, Taipei, Taiwan.  
E-mail: chu060@adm.cgmh.org.tw

# 高爾基與卡哈的諾貝爾獎百年慶— 現代神經科學的誕生和神經系統構造的世紀爭論

朱迺欣

## 摘要

1906年，高爾基 (Camillo Golgi, 1843-1926) 和卡哈 (Santiago Ramón y Cajal, 1852-1934)，因為對神經系統結構的研究有傑出的貢獻，共同獲得諾貝爾醫學獎。不尋常的是，此項殊榮的提名過程就爭議不斷，因為 Golgi 主張「reticular theory」，Cajal 卻主張「neuron theory」，兩人意見南轅北轍。另外，無獨有偶，Cajal 是應用 Golgi 發明的「黑色反應」染色方法做研究，似有以其人之道還治其人之身的恩怨之嫌。

Golgi 在 1873 年發展出神經細胞的新染色方法，稱為「黑色反應」，能清楚看到神經細胞的整個面貌，包括軸突和樹狀突。因為新染色法只能染 3% 的神經細胞，故有優點亦有缺點：優點是染成的黑色細胞，稀稀疏疏點綴在淡黃色的背景，如銀子鑲刻，顯得格外清楚，鉅細靡遺；缺點是無法看清楚細胞與細胞之間藉其分歧接觸時，是否有實體的接合。因此，Golgi 依舊支持當時流行的「reticular theory」。

Cajal 在 1887 年才看到 Golgi 新方法染色的大腦標本。他形容像被「一道閃電」電到，馬上認為這是他一直在尋找的染色方法。Cajal 發現，Golgi 的染色方法對無髓鞘神經最好，因而選擇鳥類和年幼哺乳類的腦做研究，成果優異。Cajal 發現，神經細胞之間的相連未有實質的接觸，而提倡「neuron theory」。

如今回顧歷史，Golgi 似乎過於固執己見，也過於保守，而一直支持「reticular theory」。相反地，Cajal 鍥而不捨的研究，不但發現神經系統的構造和功能單位是細胞，它們彼此之間沒有直接接觸；更進一步探討神經的退化與再生，胚胎腦的發展，學習與突觸 (synapse) 的關係，突觸的化學特異性，等。由於當時的西班牙被認為是歐洲學術的落後地區，Cajal 的崛起和獲得諾貝爾獎，使他成為民族英雄，也建立了西班牙的神經學派。

**關鍵字：**高爾基，卡哈，諾貝爾獎，網狀說，細胞說，神經系統

*Acta Neurol Taiwan 2006;15:218-222*

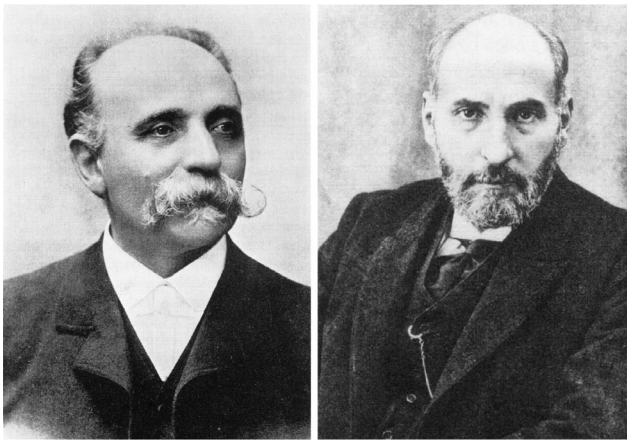
林口長庚紀念醫院神經內科  
受文日期：2006 年 7 月 10 日。  
修改及接受日期：2006 年 7 月 21 日。

通訊作者：朱迺欣醫師。林口長庚紀念醫院神經內科，  
桃園縣龜山鄉復興街 5 號。  
E-mail: chu060@cgmh.org.tw

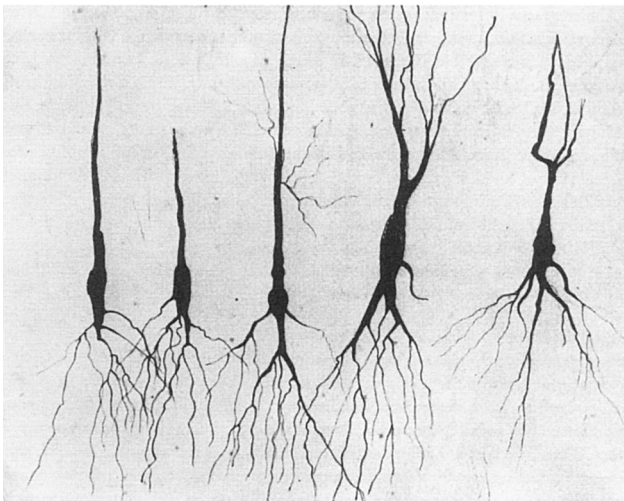
## 腦構造的世紀爭論

1906 年，義大利的高爾基 (Camillo Golgi, 1843-1926) 和西班牙的卡哈 (Santiago Ramón y Cajal, 1852-1934)，因為對神經系統的結構有傑出的貢獻，共同獲得諾貝爾醫學獎 (圖一)。

這是異於尋常的諾貝爾獎，因為二位得獎人對腦神經系統構造的想，南轅北轍，且互相爭執頗久。從另一個角度看，Golgi 首先發現黑色反應 (la



圖一. 高爾基 (左) 和卡哈 (右)



圖二. 高爾基早期的神經細胞「黑色反應」染色，可以看到軸突和它的分歧 (collateral)；以及樹狀突。(此圖取自 Santini M (ed), Golgi Centennial Symposium Proceedings, Raven Press, New York, 1973, 特此致謝。)

reazione nera) 的染色方法，能將神經細胞，包括細胞體 (cell body)，軸突 (axons) 和樹狀突 (dendrites)，整體顯現出來 (圖二)。根據此項染色方法的觀察結果，他支持當時流行的網狀說 (reticular theory)，認為神經細胞之間直接接觸，有如網狀互相溝通；相反地，Cajal (註一) 改良 Golgi 的染色方法，使神經細胞之間的接觸看得更清楚，確定它們之間沒有直接接觸，而提倡細胞說 (neuron theory)<sup>(1,2)</sup>。所以，Cajal 是應用 Golgi 發現的染色方法，加以改進，提出相反的理论，可說是以其人之道還治其人之身。

神經科學後來的發展證明，神經細胞之間沒有直接接觸，其接觸處的狹窄空隙，Sherrington 在 1897 年取名突觸 (synapse)，其間的溝通，依靠釋放的化學傳導物質 (chemical transmitter)，做單向的訊息傳遞。1891 年，影響力很大的柏林大學解剖學教授主任 Wilhelm von Waldeyer (1830-1921)，主要根據 Cajal 的理論，提出神經元 (neuron) 這個名詞，認為神經細胞才是腦構造和功能的基本單位<sup>(1,2)</sup>。除了提出細胞說，Cajal 對腦的構造和功能，也做了許多傑出的研究，因而被尊稱神經科學之父 (father of neuroscience)，現代神經科學創始人 (founder of modern neuroscience)，腦探索先鋒 (pioneer of brain exploration)，等<sup>(3)</sup>。

### Golgi 發現新染色方法<sup>(1,2,4,5)</sup> (表一)

Golgi 出生於北義大利阿爾卑斯山區的小鎮 Corteno (現已改名為 Corteno Golgi)。他的父親，Alessandro，是此鎮的開業醫生，畢業於附近的 Pavia 大學的醫學院。Golgi 也在 Pavia 大學念醫學院，22 歲畢業後，在 Pavia 的 San Matteo 醫院當駐院醫師 (resident physician) (註二)，共 7 年 (1865-1872)。Golgi 在 San Matteo 開始做研究，研究領域包括：pellagra (1868)，smallpox (1869)，psammomas (1869)，以及大腦的 neuroglia (1870-1871)。所以，Golgi 很早就做神經系統方面的研究。

他研究腦神經系統構造的動機，一方面來自該院實驗病理教授 Giulio Bizzozero (脊髓有造血功能的發現者) 的鼓勵，另一方面是他自己研讀 Virchow

表一. 高爾基 (Camillo Golgi, 1843 - 1926) 的年事表

1865	Medicine, Pavia
1865	Resident physician, Ospedale di San Matteo, Pavia
1872 - 1874	Chief resident physician, Ospizio-Cronici, Abbiategrasso
1873	Developed his staining method
1875 - 1918	Extraordinarius in histology, Pavia
1876	Professor of histology, Pavia
1906	Nobel Prize
1906 ~	Rector, Pavia
	Senator, Italy

的細胞病理學的影響。Bizzozero 不但教導 Golgi 實驗研究方法和組織學技術，也與他終生亦師亦友。被傳為美談的是，1877 年 Golgi 娶了 Bizzozero 的姪女；1881 年他繼承 Bezzezero 的病理學講座教授職位。

因為 San Matteo 是教學醫院，待遇微薄，為了生計 Golgi 轉到另一小鎮 Abbiategrasso 的一家慢性病醫院當總住院醫師 (chief resident physician) 共 2 年 (1872-1874)。雖然這家小醫院完全與學術界隔離，反而讓 Golgi 的研究不受干擾，而能開創新境界。Golgi 住在醫院宿舍，為了繼續研究，他在狹小的廚房設立組織學實驗室。實驗室設備簡陋，只有一台舊顯微鏡，和幾件簡單儀器。Golgi 的研究工作，主要在下班後的夜晚進行，只有一盞蠟燭燈火陪伴。如此孤獨奮鬥的第 2 年 (1873)，Golgi 發現了讓他永垂不朽的「黑色反應」染色方法，刊登於義大利醫學雜誌，題目是「大腦灰質的構造」<sup>6)</sup>。

當時的組織染色技術，大多只能染細胞質或細胞核，如果組織的細胞密集，例如大腦皮質，染色後組織呈現一大片被染的色彩，細胞之間無法區分，細胞構造的細節也看不清楚。因此，在 Golgi 之前，醫學界對腦構造的認識，還是相當幼稚。Golgi 的鉻酸銀 (silver chromate) 染色方法，是利用重鉻酸和硝酸銀作用產生的黑色鉻酸銀，它不但會滲透細胞體 (cell body)，也會滲透神經纖維 (nerve fiber)，包括軸突和樹狀突，使整個細胞的巨細構造皆以黑色顯

現，故稱「黑色反應」。Golgi 的「黑色反應」染色方法，首次讓人類看到整個腦細胞的型態。但此法只能染約 3% 的神經細胞，被染成黑色的神經細胞，稀稀疏疏散佈在淡黃色的背景，像銀盾的鑲刻，非常鮮明地被襯托出來。

Golgi 在 30 歲發現「黑色反應」的神經細胞染色方法，初時沒有受到重視，也無人預知將會帶動神經科學的革命。過了二年，Pavia 大學終於給他 *extraordinarius in history* 的正式教職。再過一年，Golgi 晉升教授，並繼續留任此教職長達 42 年 (1876-1918)。

Golgi 在 Pavia 的處境，並沒有因「黑色反應」染色研究帶來的成就，受到應有的禮遇，例如：Golgi 發現「黑色反應」已經 20 年，聲名遠播，並獲得德國 Wurzburg 大學的成就獎 (1893)，同事們的妒忌還是不減當年，他的處境依舊困難。此時，雖然 Pavia 大學終於給他一個新研究所 (Institute)，但是所裡的一些房間還是缺少熱氣，燈光，瓦斯，或自來水。因此，Golgi 在嚴冬工作時，還需要穿厚厚的外衣禦寒。

雖然新染色方法讓 Golgi 看到神經細胞的全貌，但由於這種方法的高選擇性，使他無法看清楚軸突與樹狀突的終端如何終止，以致於無法確定它們與另外細胞之間如何接觸。所以，Golgi 還是相信當時流行的說法，認為神經細胞之間有實體的接觸，它們的溝通如網狀流傳，四通八達，此即是網狀說或理論 (reticular theory)。也因為網狀說，Golgi 反對 *cerebral localization* 的想法。如眾所知，後來的發展證明，網狀理論錯誤，這是 Golgi 傑出科學生涯上難以吞嚥的遺憾。

Golgi 的新染色方法，以及利用此法對腦構造的新瞭解，沒有使他很快出名，一直要等到 1887 年德國神經學大師 Rudolf von Kölliker 來訪，並驚訝發現「黑色反應」的神奇效果，Golgi 的名聲才很快地傳開。他獲得諾貝爾獎時已經 63 歲，但榮譽紛至沓來，同年，他被任命為 Pavia 大學校長，也被遴選為義大利的皇家上議員 (royal senator)。

Golgi 不但在腦神經系統有貢獻，在其他領域也同樣不遜色：他的瘧疾研究 (1885-1893) 非常傑出，發現間日瘧和三日瘧由不同瘧原蟲引起，且當裂殖

表二. 卡哈 (Santiago Ramón y Cajal, 1852 - 1934) 的年事表

1873	Medicine, Zaragoza
1875	Assistant in anatomy, Zaragoza
1877	Doctorate in anatomy, Madrid
1877	Auxiliary professor of anatomy, Zaragoza
1878	Director of the Anatomical Museum, Zaragoza
1883	Professor of anatomy, Valencia
1892	Chair of histology and pathology, Madrid
1900	Moscow Prize
1905	Helmholtz Gold Medal
1906	Nobel Prize

體成熟破壞紅血球時，臨床上才會產生發燒。他發現的細胞內的 Golgi apparatus，起初被人懷疑是染色 artifact，但後來發現，它在細胞新陳代謝扮演舉足輕重的角色。Golgi apparatus 功能的發現，是細胞生物學的突破，也變成細胞分子生物學中最常被報導的名詞。

### 卡哈異軍突起<sup>(1-5,7,8)</sup> (表二)

Cajal 生於西班牙庇里牛斯山區的小村。小孩和青少年時期的表現不佳：他被老師們認為傻瓜笨蛋；因為背叛的個性，他在學校會逃學，成績壞，做錯事亂找藉口，而常被鞭打或受到其他處罰；他曾當過理髮師和鞋匠的徒弟，皆被抱怨懶惰不長進，等。但是 Cajal 一直對繪畫有興趣，也有才氣，且一度想成為藝術家。

Cajal 後來學醫的決定，受到父親的影響。他父親是小鎮醫生，畢業於 Zaragoza 大學醫學院。之前，他父親是理髮師兼外科醫生 (barber surgeon)，社會地位次等，生活不富裕，促使他想打拚上進。後來他進了 Zaragoza 醫學院，還當上 Zaragoza 的應用解剖學教授。為了鼓勵前途不看好的 Cajal 學醫，父親常帶他出外狩獵，觀察自然與生物，也帶他到墓園撿骨頭，讓他嘗試畫「骨學」標本，提高他對解剖的興趣。

Cajal 21 歲時，與 Golgi 一樣，從父親的母校畢

業。他 25 歲當 Zaragoza 解剖學的助理教授時，為了做研究，在住家房子的頂樓 (attic) 設立組織學實驗室，主要設備是一台自掏腰包買的老舊顯微鏡，由於沒有研究經費，一切節省，一張切片玻璃盡量放許多切片。他的學術生涯相當順利，31 歲在 Valencia 醫學院當解剖學教授。

Cajal 35 歲到巴塞隆納當組織學和病理解剖學教授。有一次，他去馬德里想學些組織學技術上的問題時，碰到一位精神科教授 Luis Simarro。這位教授剛從巴黎遊學回來，並帶回用「黑色反應」染色的大腦組織標本。晚上在他的家裡聚會時，Simarro 教授拿一些切片標本給 Cajal 看。Cajal 不看則已，一看則讓他驚嘆不已，自己形容「像一道閃光」，立刻被 Golgi 14 年前發明的方法迷住。當時，Cajal 研究神經系統只有一年，主要為一本組織學教科書收集資料，純屬應付之舉。

從馬德里回來後，Cajal 開始日以繼夜，應用 Golgi 的染色方法，對神經系統做研究。他對 Golgi 染色方法和應用加以改良：例如，他發現，如果染色時間延長和切片切更厚，染色效果會更好；他也發現，Golgi 染色方法對無髓鞘的神經纖維效果最好。他開始尋找無髓鞘神經纖維組成的腦，發明鳥類和年幼哺乳類的腦，缺乏髓鞘化 (myelination)。Cajal 應用以上的方法和腦，終於看出神經細胞之間的相連沒有直接的接觸，而支持細胞說。

Cajal 用 Golgi 方法，心無旁騖做神經系統的研究十多年後，成為國際知名的神經學權威。Cajal 研究神經系統的領域相當廣泛，包括：

1. Organization and function of the nervous system
  - a. Neuron doctrine (1888)
  - b. Law of functional polarity (1889)
  - c. Chemotactic theory of synaptic specificity (1892)
  - d. Selective strengthening of synapses by learning (1895)
2. Neuronal plasticity
3. Nerve degeneration and regeneration
4. Embryogenesis and development
5. Establishment of the Spanish school of neurology

所以，Cajal 被尊稱現代神經科學之父，應是實至名歸。

## 腦醫學史的著名公案

1906 年諾貝爾醫學獎頒給理論相反的兩人，曾引起廣泛爭議。更甚者，兩人的諾貝爾演講（註三），亦各持己見，尤其是 Golgi，因為他先講，搶先一步捍衛他的理論，無視於 Cajal 不少重要的發現，他的語氣也有些冒犯，有失外交禮儀。

同樣有趣的是，他們兩人的個性和作風，也南轅北轍。Golgi 屬於多才多藝型，他的研究領域頗廣，他的貢獻也是多方面的：他應用他發明的「黑色反應」染色方法，對神經系統的構造做出貢獻（包括 Golgi type neuron, glia, Golgi tendon organ, 等），但在 1890 年後，Golgi 開始淡出神經系統的研究；Golgi apparatus 在近代分子生物學的分量日益重要；他的瘡疾研究，也功不可沒，屬於世界級的成就；較不為人知的是，他發現胃酸由胃壁細胞分泌。

Golgi 有地緣上的優勢。當時的義大利，延續文藝復興的餘蔭，依舊是歐洲文化學術的重鎮；他的啓蒙恩師 Bizzozero 是有名的病理學教授，發現骨髓有造血功能。後來，Golgi 不但娶了教授的姪女，還繼承他的講座教授職位。

相反地，Cajal 生於學術落後又孤立的西班牙，但他衝勁十足，鍥而不捨，一旦發現 Golgi 染色方法的神奇有用，就心無旁騖地研究腦神經系統。他的論文很多，起初發表在西班牙的醫學雜誌，但十年寒窗無人問，一直到 1889 年初次出國到柏林發表，才獲得著名的組織學家 von Kölliker 的賞識（註四），而一鳴驚人。

Golgi 發現神經細胞的新染色方法是劃時代的創舉，但在本國學術界未引起轟動，卻被西班牙的 Cajal 讚賞，不但加以改良，並一直用這個方法，鍥而不捨地研究神經系統，除了以其人之道還治其人之身外，更發揚光大，使 Cajal 不但變成國際著名學者，也變成西班牙的民族英雄。Cajal 被尊稱現代神經學之父，在神經科學領域，其成就超越 Golgi。

Golgi 與 Cajal 的公案，使我想起歷史上的一件著

名事件。義大利的哥倫布發現新大陸，乃得助於西班牙女皇。新大陸被發現後，西班牙派艦隊征服。所以，發現新大陸是哥倫布的個人光榮，卻是西班牙的國家光榮。在神經科學史上，Cajal 的成就，是個人的光榮，也是西班牙的光榮，但是 Golgi 的成就，似乎比較屬於個人的光榮。

註一：Ramón y Cajal 為複姓，Ramón 是父姓，Cajal 是母姓，在他的許多書，論文和報導，卡哈只用母姓，故提到他時，用 Ramón y Cajal 或 Cajal 皆可。

註二：19 世紀義大利的駐院醫師，是常駐醫院的正式醫師，與現代美國訓練中的駐院醫師不同。

註三：Golgi 的演說題目是「The neuron doctrine — theory and facts」；Cajal 的演說題目是「The structure and connexions of neurons」。

註四：Golgi 著名的最初賞識者，亦是 von Kölliker，由於他的宣傳，Golgi 才名播四方。

## 參考文獻

1. Finger S. Origin of Neuroscience. Oxford University Press, New York and Oxford, 1994.
2. Finger S. Minds Behind the Brain. Oxford University Press, Oxford and New York, 2000.
3. DeFelipe J. Sesquicentenary of the birth of Santiago Ramón y Cajal, the father of modern neuroscience. Trends Neurosci 2002;25:481-4.
4. McHenry LC. Garrison's History of Neurology. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1969.
5. Haymaker W, Schiller F. The Founders of Neurology. 2nd Ed, Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1970. P. 35-9 and 147-51.
6. Golgi C. Sulla struttura della sostanza grigia del cervello. Gazzetta Medica Italiana (Lombardia) 1873;33:244-6.
7. Andres-Barquin PJ. Santiago Ramón y Cajal and the Spanish school of neurology. Lancet Neurol 2002;1:445-52.
8. Ramón y Cajal S. Recollection of My Life. (translated by Craigie EH) MIT Press, Cambridge (Mass) and London, 1989.