Atti Accademia Nazionale dei Lincei

Classe Scienze Fisiche Matematiche Naturali

Rendiconti

Sergio Cerquiglini, Paolo Capra, Marco Marchetti, Antonio Biscardi

Ipertrofia renale di compenso studiata su ratti in parabiosi

Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. **32** (1962), n.2, p. 226–237.

Accademia Nazionale dei Lincei

¡http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1962_8_32_2_226_0¿

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

Articolo digitalizzato nel quadro del programma bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica) SIMAI & UMI
http://www.bdim.eu/

Fisologia. — *Ipertrofia renale di compenso studiata su ratti in parabiosi* (*). Nota di SERGIO CERQUIGLINI, PAOLO CAPRA, MARCO MARCHETTI e ANTONIO BISCARDI, presentata (**) dal Corrisp. G. AMANTEA.

L'ipertrofia cui va incontro il rene residuo in un animale che sia stato mononefrectomizzato è uno dei più chiari esempi della stretta dipendenza che intercorre tra carico funzionale e sviluppo della massa strutturata di un organo. Scoperto fin dall'inizio del secolo scorso, il fenomeno ha cominciato ad essere studiato sperimentalmente nel suo determinismo solo all'inizio del secolo presente. Le indagini finora effettuate al riguardo sono state esaurientemente passate in rassegna [1, 2]. Dal loro complesso risulta chiarito che l'ipertrofia compensatoria è controllata dagli stessi fattori che, nell'animale indenne, regolano lo sviluppo della massa renale totale, commisurandola con stretto parallelismo al lavoro del viscere. Si è visto, altresì, che tra detti fattori riveste importanza preminente l'assetto generale del metabolismo proteico, che si ripercuote sul carico funzionale del rene non solo per l'ufficio, che a questo incombe, di eliminare con meccanismo escretorio i prodotti catabolici azotati, ma anche per i compiti metabolici intermediari che il suo parenchima è chiamato a svolgere. Sta di fatto, però, che tuttora oscura rimane la natura del processo informativo attraverso il quale l'andamento della generale economia dell'organismo modula l'entità della massa renale. Ritenendosi dai più che sia da escludersi, al riguardo, l'intervento di segnali nervosi, la ipotesi che al presente gode maggior credito è quella che invoca l'intervento di fattori umorali. Sulla precisa natura di questi, però, regna ancora la più grande incertezza.

Interessati da tempo [3, 4, 5, 6] al problema del trofismo renale, e animati oltre che dal proposito di arrecare qualche contributo alla sua soluzione attraverso nuove vie di attacco, da quello di verificare le risultanze e la portata euristica di procedimenti sperimentali già tentati, abbiamo rivolto, tra l'altro, l'attenzione alle possibilità che in questo campo offre l'impiego dei preparati in parabiosi.

Una rassegna abbastanza accurata della letteratura in proposito ci ha rivelato che dall'epoca (1863) in cui questa tecnica sperimentale venne escogitata da Paul Bert [7] ad oggi, limitatamente si è fatto ricorso ad essa per indagare gli aspetti umorali della regolazione del trofismo renale. Vero è, d'altra parte, che il Morpurgo, il quale fu tra i primi ad adottare il preparato in questione dopo che questo venne riproposto all'attenzione dei fisiologi

(*) Lavoro eseguito presso l'Istituto di Fisiologia Umana della Università di Roma, Direttore prof. G. Martino.

(**) Nella seduta del 9 dicembre 1961.

da Sauerbruch e Heyde [8], mosso dal proposito di accertare se, fino a che punto e a quale epoca dall'intervento congiuntivo si stabilissero tra due parabionti scambi umorali che oggi definiremmo omeostaticamente efficienti, allestì cinque coppie di ratti albini in parabiosi, e sottopose ad ablazione dei reni uno dei due soggetti di ciascuna coppia [9]. Le conclusioni cui questo Autore giunse studiando un numero pur così limitato di preparati e pur variando significativamente dall'uno all'altro l'*iter* sperimentale, ci sono apparse ancor oggi così interessanti da meritare verifica con una sperimentazione non solo più vasta, ma anche più uniforme.

In sintesi il Morpurgo si sentì autorizzato ad affermare che tra i due consorti di una coppia di parabionti si stabiliscono scambi umorali così intimi ed efficienti che l'organismo dell'uno può sopportare la completa asportazione dei due reni, trovando compenso nelle capacità di riserva funzionale dei reni dell'altro. Di più l'autore, attraverso le cui righe traspare la convinzione che nei preparati in parabiosi le possibilità attuali di comunicazione scambievole tra i due compagni vadano, almeno fino a un certo limite, aumentando (anziché diminuendo, come ancor oggi è consentito sospettare) a misura che avanza il tempo dal momento della congiunzione cruenta, asserisce che la nefrectomia totale di un *partner* è sopportata dalla coppia già a dieci giorni dalla realizzazione della unione. Ma le affermazioni che, dal nostro punto di vista, più ci hanno colpito fra quante il Morpurgo espone in sede conclusiva, sono quelle che vogliamo riportare con le sue stesse parole, e cioè che « i rapporti fra gli animali uniti sono così intimi, che in brevissimo tempo avviene uno scarico sufficiente, e forse completo, delle scorie dell'animale nefrectomizzato attraverso ai reni del compagno, i quali si ingrandiscono in misura adeguata al maggior lavoro. Un analogo processo compensatorio fra i due animali non si inizia dopo l'estirpazione di un solo rene, mentre il rene rimasto si ipertrofizza come nell'animale singolo dopo nefrectomia unilaterale ». In realtà nella diligente esposizione dei dati protocollari dei cinque esperimenti che l'autore fa nel suo lavoro, solo quest'ultima affermazione, se pur limitatamente ad un solo esperimento, ed al solo organismo dell'animale mononefrectomizzato, trova riscontro in un reperto di osservazione. Vi si legge infatti che sottoponendo a nefrectomia totale uno dei due ratti di una coppia in parabiosi da circa 5 mesi, e per ciò ricorrendo ad un intervento in due tempi, con intervallo di venti giorni tra il primo ed il secondo atto ablativo, si constatò che « il rene sinistro, rimasto unico per 20 giorni, aveva raggiunto, per ipertrofia compensatoria, volume quasi doppio di quello del rene destro ». Per contro, negli stessi protocolli nessun dato obbiettivo di osservazione si trova, per quanto riguarda le dimensioni dei reni dei *partners* rimasti indenni da nefrectomia, che valga a sostanziare quanto l'Autore afferma circa l'ipertrofia compensatoria cui questi andrebbero incontro in caso di nefrectomia totale del compagno, e che verrebbe a mancare in caso di sola mononefrectomia di quest'ultimo.

A parte queste osservazioni critiche sul pur importante lavoro del Morpurgo, ci sembra interessante rilevare, ancora a proposito di esso, come

Amantea e Manetta, che furono anch'essi tra i primi ad occuparsi dello stato e della natura degli scambi tra animali in parabiosi [10], credettero di dover interpretare il pensiero di questo Autore nel senso che esso implicitamente ammettesse che l'intensità e l'efficienza delle comunicazioni tra parabionti sia, in qualche modo, condizionata dalle necessità che nell'uno dei compagni possono crearsi di chiamare in soccorso le riserve funzionali dell'altro, qualora avessero a verificarsi per esso determinate condizioni di emergenza.

Ancora a proposito degli apporti forniti alla problematica del trofismo renale dalla tecnica della parabiosi, troviamo in un lavoro di Braun-Menéndez [2] menzionate le risultanze di osservazioni di questo autore in base alle quali egli afferma che « una unione parabiotica tra un ratto nefrectomizzato e un ratto normale prolunga la sopravvivenza dell'animale nefrectomizzato e provoca un marcato ingrossamento dei reni del *partner* normale ». L'autore che, come è noto, propose e sostenne l'ipotesi della esistenza di una sostanza (o di un gruppo di sostanze), probabilmente connessa col metabolismo proteico intermedio, responsabile della regolazione del trofismo e della funzione renale, e che indicò col nome di *renotrofina*, trasse dal suddetto esperimento la convinzione che questa fosse capace di attraversare la barriera parabiotica.

A queste premesse si sono ispirati gli esperimenti i cui risultati qui riferiamo, e che abbiamo intrapreso col precipuo intento di verificare, anzitutto, su più larga base quanto in tema di regolazione del trofismo renale ci ha finora rivelato la sperimentazione su animali in parabiosi tuttavia non ancora adeguatamente sfruttata.

Impiegando ratti albini Wistar, maschi, omogenei per consanguineità da molteplici generazioni, abbiamo preparato 18 coppie di parabionti secondo la tecnica di Bunster e Meyer [11]. Queste sono state ripartite in due gruppi di 9 coppie ciascuno (Gruppi A e C). Altri 18 animali, consanguinei e coetanei dei precedenti, sono stati, a loro volta, divisi in due gruppi di 9 ciascuno (Gruppi B e D). Per l'intera durata dell'esperimento tutti gli animali vennero alimentati con una dieta standard, di composizione uguale a quella già da noi impiegata e riscontrata idonea per ricerche sul trofismo del rene [3].

Al 30° giorno di esperimento fu praticata l'asportazione del rene destro in uno dei parabionti di ciascuna coppia del gruppo A, e in tutti gli animali del gruppo B. A tale epoca quindi, i 4 gruppi di animali risultarono così trattati:

Gruppo A, parabionti: 9 coppie, in ciascuna delle quali 1 animale operato di mononefrectomia;

Gruppo B, singoli (controlli): 9 animali, tutti operati di mononefrectomia;

Gruppo C, parabionti (controlli): 9 coppie, indenni da nefrectomia;

Gruppo D, singoli (controlli): 9 animali, indenni da nefrectomia.

Al 60° giorno di esperimento, tutti gli animali vennero sacrificati e sottoposti ad immediato prelievo dei reni, che, come già quelli asportati dai gruppi A e B in 30ª giornata, vennero subitamente pesati.

Per valutare il trofismo del rene ci si è fondati oltre che sul suo peso, sul valore del rapporto tra questo e la superficie corporea. Quest'ultima venne calcolata in base al peso corporeo secondo la formula di Meeh adottando la costante di Carman e Mitchell [12]. Il criterio da noi adottato si basa sui risultati di precedenti ricerche [13] dalle quali è dimostrato che, in condizioni normali, il peso del rene è, nel ratto, direttamente proporzionale alla superficie corporea, sicché il suo rapporto con questa rappresenta l'indice più attendibile per valutare lo sviluppo dell'organo nei confronti dell'intera struttura somatica.

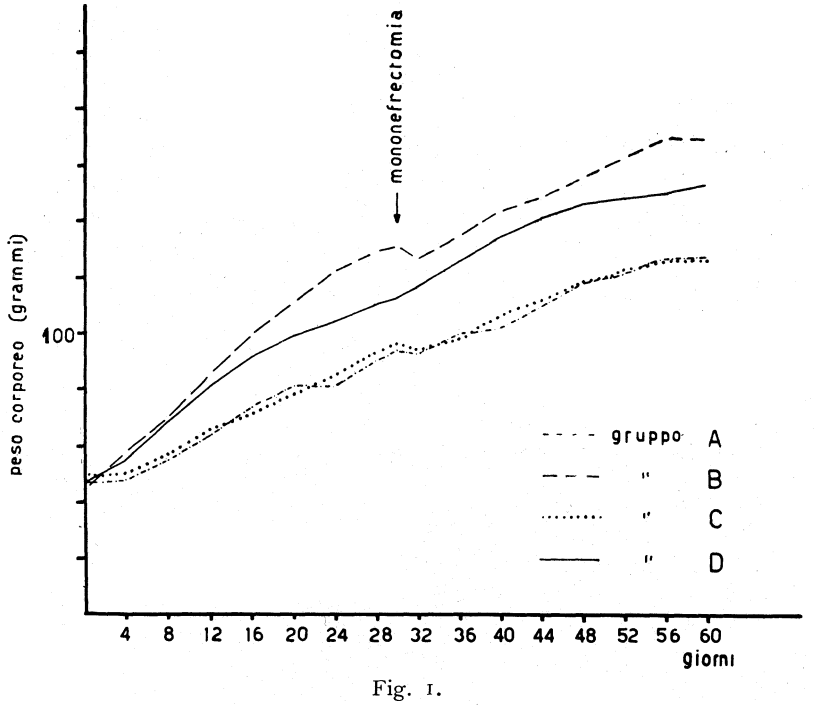

Fig. 1.

Non essendosi, per tutta la durata dell'esperimento, resa evidente alcuna importante differenza dimensionale tra i parabionti di ciascuna coppia, né attraverso le misurazioni longitudinali attuabili *in vivo*, né attraverso i controlli ponderali effettuati *post mortem*, ci siamo sentiti autorizzati a valutare, con sufficiente approssimazione, il peso di ciascun parabionte, durante il periodo precedente al sacrificio, come corrispondente alla metà del peso complessivo della coppia.

Per quanto concerne gli effetti della condizione di parabiosi sull'accrescimento generale, i risultati da noi ottenuti sono riportati nel grafico della fig. 1, in cui viene rappresentato, in funzione del tempo, l'andamento del peso corporeo medio degli animali di ciascun gruppo per tutta la durata dell'esperi-

mento. Come si osserva l'unione in parabiosi ha comportato, come era prevedibile, un effetto limitante sull'accrescimento corporeo. Gli animali così trattati (Gruppi A e C) risultarono infatti, fin dai primi giorni dall'allestimento dei preparati, di peso inferiore a quello dei controlli non congiunti parabioticamente (Gruppi B e D), e tale differenza andò progressivamente aumentando durante la prima metà dell'esperimento, mentre rimase pressoché costante nei successivi 30 giorni.

Negli animali in parabiosi anche il peso dei reni è risultato, a distanza di 30 giorni dall'unione, inferiore a quello dei reni prelevati in epoca corrispondente dai controlli non uniti in parabiosi, come risulta dall'esame della Tabella I in cui sono riportati tali dati nella loro espressione media. Se però si considera anziché il peso assoluto dell'organo, il valore del rapporto tra questo e la superficie corporea si rileva che esso è stato praticamente identico nei due gruppi di animali, essendo la leggera differenza fra le due medie risultata priva di significato statistico. Ciò significa, evidentemente, che la parabiosi non ha svolto effetti specifici sfavorevoli sul trofismo del rene, dal momento che la relativa ipotrofia che per tale organo si è osservata al confronto degli animali singoli, è perfettamente rapportabile, per entità, a quella subìta da tutta la restante massa corporea.

TABELLA I.

Trofismo del rene (destro) asportato in 30ª giornata di esperimento.

Condizione sperimentale	Peso rene (medie di 9 osservazioni) mg	Rapporto peso rene (mg) / superficie corporea (cm^2) (medie di 9 osservazioni)
A (*Parabionti*)	556 $\pm$ *83*	2,34 $\pm$ *0,22*
B (*Controlli non parabionti*)	662 $\pm$ *92*	2,25 $\pm$ *0,19*
Differenze.		
A — B	— 106 $P < 0,02$	0,09 $P > 0,3$

Per quanto riguarda il trofismo dei reni prelevati in 60ª giornata dall'inizio dell'esperimento i risultati da noi ottenuti sono raccolti nelle Tabelle II e III in cui figurano, rispettivamente, i valori del peso del rene e quelli del rapporto peso rene / superficie corporea, riportati nella loro espressione media per ciascun gruppo di animali.

TABELLA II.

Trofismo del rene (sinistro) in 60ª giornata di esperimento: valori medi del peso dell'organo (mg).

Gruppo A		Gruppo B	Gruppo C		Gruppo D
Coppie di parabionti mononefrectomizzate in 30ª giornata di esperimento		Animali singoli mononefrectomizzati in 30ª giornata di esperimento	Coppie di parabionti indenni		Animali singoli indenni
A' Parabionte ds. (mononefrectomizzato)	A'' Parabionte sn. (indenne)		C' Parabionte ds.	C'' Parabionte sn.	
880 ± 156	552 ± 107	956 ± 175	601 ± 109	637 ± 85	656 ± 152

Differenze.

A' = B	A' — B = — 76	$P > 0{,}3$
A' > A''	A' — A'' = 328	$P < 0{,}001$
A'' = C''	A'' — C'' = — 85	$P > 0{,}2$
C'' = C'	C'' — C = 36	$P > 0{,}4$
C' = D	C' — D = 55	$P > 0{,}3$

Negli animali singoli mononefrectomizzati in 30ª giornata di esperimento (Gruppo B), l'ipertrofia di compenso del rene superstite si è attuata in misura del tutto sovrapponibile a quella già osservata da alcuni di noi [3, 4, 5] in precedenti ricerche condotte su animali dello stesso ceppo, alimentati con la stessa dieta e operati con la stessa tecnica, di quelli del presente esperimento. Tale ipertrofia è espressa sia dall'aumento del peso assoluto del rene che da quello del rapporto peso rene / superficie corporea, rispetto agli animali singoli rimasti indenni.

Nei parabionti di controllo (Gruppo C–indenni da nefrectomia) i reni prelevati in 60ª giornata non hanno presentato differenze significative, né per quanto riguarda il peso assoluto, né per quanto riguarda il valore del rapporto peso rene / superficie corporea, rispetto ai reni prelevati in pari epoca dagli animali singoli indenni (Gruppo D).

Nelle coppie di parabionti in ciascuna delle quali uno degli animali venne mononefrectomizzato in 30ª giornata (Gruppo A), l'ipertrofia di compenso si è manifestata solo nel rene superstite di questo *partner*, mentre nell'altro, rimasto indenne, i reni, sia per quanto riguarda il peso assoluto che il rapporto peso rene / superficie corporea, sono risultati praticamente uguali a quelli pre-

levati dalle coppie di parabionti indenni di controllo (Gruppo C), nonché a quelli degli animali indenni da nefrectomia (Gruppo D). Per contro nei *partners* mononefrectomizzati del Gruppo A l'ipertrofia di compenso si è attuata in misura del tutto sovrapponibile a quella osservata negli animali singoli mononefrectomizzati (Gruppo B).

I suesposti risultati, oltre ad essere riportati nelle Tabelle II e III, sono sinteticamente rappresentati nella fig. 2 in cui sono simbolicamente indicate le condizioni differenziali del trattamento sperimentale somministrato agli animali di ciascuno dei 4 gruppi.

TABELLA III.

Trofismo del rene (sinistro) in 60ª giornata di esperimento: valori medi del rapporto peso rene (mg) / superficie corporea (cm^2).

Gruppo A		Gruppo B	Gruppo C		Gruppo D
Coppie di parabionti mononefrectomizzate in 30ª giornata di esperimento		Animali singoli mononefrectomizzati in 30ª giornata di esperimento	Coppie di parabionti indenni		Animali singoli indenni
A' Parabionte ds. (mononefrectomizzato)	A'' Parabionte sn. (indenne)		C' Parabionte ds.	C'' Parabionte sn.	
2,90 ± 0,37	1,97 ± 0,16	2,75 ± 0,37	2,15 ± 0,25	2,14 ± 0,30	1,99 ± 0,27

Differenze.

A' = B	A' — B = 0,15	$P > 0,4$
A' > A''	A' — A'' = 0,93	$P < 0,001$
A'' = C''	A'' — C'' = — 0,17	$P > 0,2$
C'' = C'	C'' — C' = 0,01	$P > 0,7$
C' = D	C' — D = 0,16	$P > 0,2$

Da quanto sopra possiamo trarre sinteticamente le seguenti conclusioni:

1° la unione in parabiosi di ratti appartenenti a nidiate consanguinee, effettuata a partire dall'età di 40 giorni, risulta essere un intervento privo di influenza specifica sul trofismo del rene;

2° la nefrectomia monolaterale praticata su un solo *partner* di una coppia di parabionti è seguita da ipertrofia compensatoria del rene residuo

dello stesso animale. Tale processo è del tutto sovrapponibile, per entità e per evoluzione temporale, a quello che si produce in controlli non preparati in

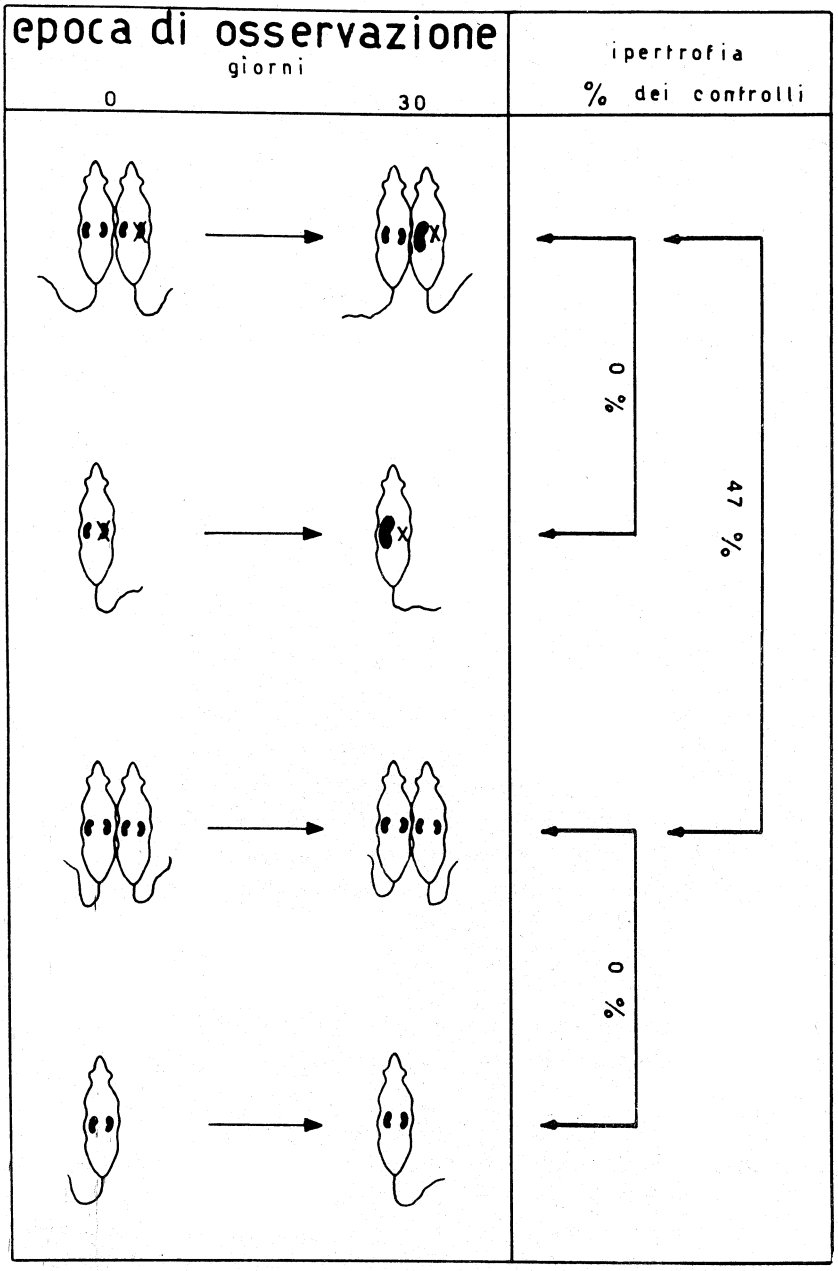

Fig. 2.

parabiosi. Nel parabionte rimasto indenne, per contro, nessun processo ipertrofico è osservabile a carico dei reni al termine del periodo in cui si istituisce l'ipertrofia compensatoria del compagno mononefrectomizzato.

Il fatto che dei tre reni rimasti, dopo mononefrectomia di un *partner*, in una coppia di parabionti uno solo si ipertrofizzi, e precisamente quello appartenente all'individuo mutilato, e che, inoltre tale ipertrofia compensatoria si attui in misura corrispondente a quella che nello stesso animale si sarebbe prodotta al di fuori della condizione parabiotica, ci sembra indubbiamente degno della massima considerazione, non solo nei riguardi dell'intimo meccanismo dell'ipertrofia renale compensatoria, ma anche per ciò che concerne il problema, tuttora aperto, del tipo di comunione che per parabiosi si realizza tra i *milieux intérieurs* dei due consorti.

Fino ad oggi permane la più grande incertezza non solo riguardo alla entità degli scambi umorali che possono instaurarsi fra due parabionti, la quale sembra, peraltro, variabile a seconda della natura delle sostanze circolanti prese in considerazione, bensì anche riguardo al meccanismo degli scambi stessi. Non è qui il caso di passare in critica rassegna le contradittorie conclusioni cui, in proposito, sono giunti i diversi ricercatori che, nel corso di un secolo, si sono applicati alla soluzione di tali problemi. Basterà rammentare come dai primi tentativi (1862) di *greffe par approche* di Paul Bert [7], che convinsero l'inventore del preparato della reale esistenza di efficaci scambi tra i parabionti, e della instaurazione di anastomosi vascolari tra i due organismi, si giunge attraverso i pur pochi, ma assoluti, negatori di trasmissioni umorali fisiologicamente significative [14, 15, 16], fino ai più recenti assertori di comunicazioni per inosculazione vascolare tanto efficienti da consentire l'interscambio di uno od anche due volumi di sangue nel giro di un'ora [17, 18, 19]. Sta di fatto che, considerando il complesso di queste indagini, è facile riconoscere come la discordanza dei risultati vada ascritta sopratutto alla difformità delle condizioni e dei criteri sperimentali adottati dai diversi ricercatori. A questo riguardo hanno ovviamente importanza determinante i seguenti aspetti: *a*) la tecnica operatoria adottata, specie riguardo al fatto che questa comporti, o meno, una diretta comunicazione delle cavità peritoneali dei parabionti; *b*) la specie animale impiegata; *c*) l'età degli animali al momento della unione parabiotica; *d*) il tempo intercorrente tra inizio della parabiosi ed epoca in cui viene verificata l'esistenza e l'entità della comunicazione umorale; *e*) la natura della sostanza circolante, o comunque suscettibile di diffondere, dal territorio di un parabionte a quello dell'altro.

È evidente come, anche in assoluta parità di tutte le altre, le differenze rispetto a quest'ultima condizione possano enormemente influire sulle risultanze delle prove sperimentali. Nel caso in cui trattisi di sostanze prodotte, o ad arte introdotte, criticamente ed esclusivamente nell'organismo di un *partner*, la concentrazione raggiungibile in quello dell'altro, pur concessa la più liberale possibilità di transito, corrisponderà ad una equipartizione solo nel caso in cui, oltre alla perfetta diffusibilità nei fluidi dei due compartimenti extracellulari simbioticamente comunicanti, non abbia ad avverarsi una contemporanea alienazione dal circolo per opera di congegni metabolici, o escretori, dell'uno o dell'altro consorte. In caso diverso, si arriverà ai più

diversi stati di equilibrio, quali è possibile immaginare solo che si tenga conto della incidenza, isolata o congiunta, di altre possibili variabili quali: 1° la immissione, o la produzione, continuativa della sostanza nel territorio iniziale; 2° la alienazione di essa solo in questo, o solo nell'altro territorio, o in ambedue; 3° la parità, o meno, della alienazione della sostanza, intesa come sottrazione per unità di volume di fluido circolante e per unità di tempo, nei due organismi simbionti; 4° la velocità di scambio tra i due subcircuiti uniti in parallelo attraverso la « barriera parabiotica ».

Alla luce di queste considerazioni vorremmo ora passare a discutere ed interpretare il fenomeno della ipertrofia renale compensatoria unilaterale che si produce in una coppia di parabionti, in seguito a monenefrectomia di uno dei *partners*, e omolateralmente a questo, così come è stato ampiamente verificato dal nostro esperimento.

Non vi ha dubbio che il rene, entro determinati ma, pur certo, ampi margini, è capace di adattare il suo trofismo al carico funzionale impostogli dall'organismo, direttamente proporzionando all'entità di questo la sua massa tessutale. È anche presumibile, peraltro, che, in condizioni normali, lo sviluppo della complessiva massa renale di un organismo risulti commisurato alle condizioni medie di carico, sì da consentire all'organo di sottostare ad un regime di lavoro ottimale tale da impegnare solo parte della sua capacità di carico. Ovviamente, in un organismo indenne e in condizioni normali, ambedue i reni contribuiscono, in parti uguali, alla necessaria riserva di carico. Ma quando uno di essi venga soppresso, non basta verosimilmente al restante la propria riserva per smaltire, senza discostarsi dal regime ottimale, il sovraccarico derivante dalla mancata cooperazione dell'adelfo. Basterebbe che le normali condizioni medie di carico lo costringessero a lavorare in regime prossimo a quello della sua massima capacità di carico originaria, perché il suo trofismo ricevesse la sollecitazione atta a restaurare la disponibilità di una riserva di carico. Il fatto che l'ipertrofia di compenso a mononefrectomia porti, di norma, ad un perfetto mantenimento dell'equilibrio omeostatico, e che si attui in misura tale da realizzare un ripristino, se non sempre completo almeno percentualmente assai cospicuo, della massa renale originaria, induce ad ammettere che il rene residuo adatti il suo trofismo al raddoppiamento del carico medio di lavoro impostogli dall'organismo con il margine di una, seppure ridotta, riserva di carico.

Sebbene tuttora imperfettamente individuati, i fattori del carico funzionale gravante sul rene vanno, per quanto sappiamo, identificati con le sostanze che questo è chiamato ad alienare dal sangue sia mediante il lavoro osmotico escretorio, sia mediante la sua attività di protagonista del generale metabolismo intermedio. Data la finalità omeostatica dell'attività renale è chiaro che il carico di lavoro imposto all'apparato renale viene a corrispondere alla quantità di sostanze che esso deve sottrarre al sangue sistemico nell'unità di tempo, perché la crasi ematica resti invariata, e che, ferma restando tale quantità, il carico imposto a ciascun rene è inversamente proporzionale alla massa renale complessiva. Un ovvio corollario di quanto sopra è che,

allorquando la massa renale totale venga dimezzata per mononefrectomia, il carico incombente sul rene residuo risulterà raddoppiato.

Un indice dell'adeguamento compensatorio del rene sovraccaricato sarà rappresentato dall'inverso della derivata rispetto al tempo della concentrazione ematica delle sostanze destinate allo smaltimento renale. Lo stimolo alla sopportazione di un carico di lavoro maggiore sarà rappresentato, in qualsiasi istante della fase di adeguamento, dalla differenza tra detta concentrazione e quella vigente prima della mononefrectomia. La risposta a tale stimolo consisterà, in un primo tempo in un impegno delle riserve di carico del rene, e successivamente in un incremento della massa renale funzionante.

Da queste considerazioni emerge che l'« informazione » evocatrice del processo di compenso che esita nella ipertrofia, è da identificarsi con l'aumento della concentrazione ematica delle sostanze suddette.

Ora il fatto che nelle coppie di parabionti in seguito a mononefrectomia di uno dei *partners* l'ipertrofia compensatoria si manifesti unicamente nel rene residuo dell'animale mutilato, dimostra che solo nel *milieu intérieur* proprio di quest'ultimo l'« informazione » si instaura e resta permanentemente operante. Ciò significa che solo in questo territorio si produce in misura efficace lo stimolo identificabile con la iperconcentrazione, o con la maggior tendenza alla iperconcentrazione, delle sostanze che, gravando sull'attività del rene, agiscono da fattori « nefrotrofici ».

Un tale stato di cose non potrà, ovviamente, dipendere se non da una assimetria di distribuzione di dette sostanze nei due territori comunicanti per simbiosi, per l'instaurarsi di un equilibrio dinamico cui concorreranno precipuamente la velocità di produzione di dette sostanze, la velocità di smaltimento di esse da parte dei due reni dell'uno, e dell'unico rene dell'altro, nonché la velocità degli scambi umorali attraverso la « barriera parabiotica ». Per poter svolgere un'analisi più approfondita di un simile problema biofisico potrà certo giovare la realizzazione e lo studio di un modello idrodinamico ispirantesi alla riproduzione delle peculiari condizioni di circolo che si instaurano nei preparati in parabiosi. È appunto in questo senso che ci proponiamo di indirizzare, tra l'altro, le nostre prossime indagini.

Bibliografia.

[1] H. W. Smith, *The Kidney*, Oxford University Press, III rist., 1958, New York.
[2] E. Braun-Menéndez, « Acta Physiol. Lat. Amer. », *2*, 2 (1952).
[3] S. Cerquiglini, P. Capra, M. Marchetti, « Quad. Nutriz. », *19*, 56 (1959).
[4] S. Cerquiglini, P. Capra, M. Marchetti, Ibidem, *19*, 75 (1959).
[5] S. Cerquiglini, P. Capra, M. Marchetti, Ibidem, *19*, 136 (1959).
[6] S. Cerquiglini, P. L. Ballesio, P. Capra, M. Marchetti, « Boll. Soc. It. Biol. Sper. », *35*, 1993 (1959).
[7] P. Bert, *De la greffe animale*, Paris (1863).
[8] F. Sauerbruch e M. Heyde, « Münchn. med. Wchenschr. », *55*, 153 (1908).
[9] B. Morpurgo, « Arch. di Fisiol. », *7*, 212 (1910).

[10] G. AMANTEA e P. MANETTA, « Rend. Acc. Naz. Lincei », ser. 5ª, *19*, 585 (1910).
[11] M. BUNSTER e R. K. MEYER, « Anat. Rec. », *57*, 339 (1933).
[12] G. G. CARMAN e H. H. MITCHELL, « Am. J. Physiol. », *76*, 380 (1926).
[13] L. L. MACKAY e E. M. MACKAY, « Am. J. Physiol. », *83*, 191 (1927).
[14] E. RANZI e H. EHRLICH, « Ztschr. Imm. u. exper. Therap. », *3*, 38 (1909).
[15] L. R. DRAGSTEDT e E. F. COOPER, « Am. J. Physiol. », *67*, 48 (1923).
[16] D. JACOBSOHN, « Acta physiol. scandinav. », *17*, suppl. 57 (1948).
[17] G. P. DUSHANE, W. T. LEVINE, C. A. PFEIFFER e E. WITSCHI, « Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. », *33*, 339 (1935).
[18] D. C. VANDYKE, R. L. HUFF, e H. M. EVANS, « Stanford Med. Bull. », *6*, 271 (1948).
[19] D. G. FLEMING, L. CALDWELL e R. JACOBS. « Am. J. Physiol. », *196*, 753 (1959).