

35. Roberto RISTORI e Leonardo TENTORI. — Tempo di sopravvivenza dopo surrenectomia dei ratti splenectomizzati.

Riassunto. — Gli AA. hanno misurato il tempo di sopravvivenza alla surrenectomia di ratti normali e di ratti splenectomizzati, senza osservare sensibili differenze.

Résumé. — Les AA. ont mesuré le temps de survivance, après surrénéctomie, de rats normaux et de rats splénéctomisés, sans remarquer de sensibles différences.

Summary. — The AA. have measured the time of survival, after suprarenalectomy, of normal rats and splenectomized rats, without observing any appreciable difference.

Zusammenfassung. — Die Verfasser haben die Überlebensdauer nach Surrektonomie bei normalen und bei splenektomisierten Ratten gemessen, ohne dabei bemerkenswerte Unterschiede wahrzunehmen.

Con le presenti ricerche ci siamo proposti di indagare se la splenectomia facesse variare il tempo di sopravvivenza dopo surrenectomia in confronto agli animali normali.

Prima di riferire i risultati da noi ottenuti ci sembra opportuno analizzare le variazioni metaboliche riscontrate dai diversi autori dopo surrenectomia e rispettivamente dopo splenectomia onde poter paragonare le due sindroni.

In seguito all'asportazione dei surreni si produce negli animali in esperimento:

1) Ipoglicemia progressiva con diminuzione della glicolisi ematica, diminuzione del glicogeno nel fegato e nei muscoli, alterazioni del metabolismo del glicogeno muscolare con diminuita formazione di acido lattico (Loeb e coll.) ⁽¹⁾; alterazioni del metabolismo degli idrati di carbonio per deficienza dei processi di fosforilazione (Verzar) ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Journ of metab. Res., 6, 339 (1924).

⁽²⁾ C. R. Soc. Biol., 109, 1078 (1932).

2) Ritenzione azotata con aumento dell'azoto non proteico e dell'urea; diminuzione dell'acido urico, e delle basi puriniche (Marshall e Davis) ⁽³⁾ e comparsa di creatinuria.

Diminuita l'escrezione di ammoniaca attraverso le urine (Roux e Tailhander) ⁽⁴⁾.

3) Alterazioni del metabolismo lipidico consistenti in diminuzione del grasso del corpo, diminuzione del contenuto in colesterina negli organi e nel sangue (Schmiltz e Kuhnau) ⁽⁵⁾. Aumento del fosforo lipidico nel sangue e deficiente assorbimento dei grassi da parte dell'intestino (Verzar) ⁽²⁾.

4) Alterazioni del ricambio energetico con abbassamento progressivo del metabolismo basale e con abbassamento del quoziente respiratorio (Athanasiiu e Gradinesco) ⁽⁶⁾.

5) Diminuzione cospicua del sodio ematico con forte perdita di cloruro di sodio con le urine (Baumann e coll.) ⁽⁷⁾, (Loeb e coll.) ⁽¹⁾.

6) Aumento del potassio nel sangue che raggiunge livelli assai elevati (Baumann e coll.) ⁽⁷⁾ con effetti molto deleteri per cui tale aumento è considerato come una delle cause più importanti per la morte degli animali da esperimento.

7) Altre alterazioni del ricambio minerale con aumento del calcio, del fosforo, del magnesio e dello zolfo ematico (Swingle, Zwemer e Sullivan) ⁽⁸⁾.

8) Notevole perdita di acqua con disidratazione del sangue e dei tessuti, diminuzione del plasma ed aumento relativo dei globuli rossi, nonchè aumento della viscosità del sangue (Swingle e coll.) ⁽⁸⁾, (Loeb e coll.) ⁽¹⁾.

Questa sintomatologia complessa ma ben definita che impegna profondamente quasi tutte le svariate attività metaboliche dell'organismo finisce per portare a morte l'animale.

⁽³⁾ Proc. Soc. exp. Biol. e Med., 36, 71 (1937).

⁽⁴⁾ Verh. dtsch. Pathol. Gesell., 89, 122 (1928).

⁽⁵⁾ Klin. Woch., 11, 1824 (1932).

⁽⁶⁾ Endocr. Ginec. Obstetr., 3, 115 (1938).

⁽⁷⁾ Bioch. Zeit., 238, 136 (1931).

⁽⁸⁾ Virchow's Arch., 268, 638 (1928).

Viceversa la sindrome da splenectomia è molto meno ben definita ed i risultati sono piuttosto discordanti. Inoltre i vari perturbamenti sono più evidenti nel primo periodo che segue l'operazione dato che ben presto si stabiliscono dei meccanismi di compenso.

Comunque la maggior parte degli autori in seguito a splenectomia ha notato:

1) Aumento del tasso glicemico a digiuno (Noma) ⁽⁹⁾, (Marino) ⁽¹⁰⁾, diminuita tolleranza ai glicidi (Rubegni) ⁽¹¹⁾, e accumulo notevole di glicogeno nel fegato (Verdozzi) ⁽¹²⁾.

2) Aumento delle proteine del siero (Uyeno) ⁽¹³⁾ e dell'azoto ureico e di quello residuo (Nagazawa) ⁽¹⁴⁾ e diminuita eliminazione dell'azoto totale (Nisikori) ⁽¹⁵⁾, (Sauberg e Perla) ⁽¹⁶⁾.

I risultati in questo campo sono però incompleti e discordanti data probabilmente la complessità del problema e le difficoltà di tecnica.

E' innegabile comunque che la splenectomia almeno per un certo periodo faccia risentire la sua azione sul ricambio proteico data anche la grande importanza che avrebbero i rapporti tra sistema reticolo endoteliale e tale ricambio

3) Aumento della colesterina nel sangue più o meno precoce e duratura (Scotti) ⁽¹⁷⁾, con aumento di colesterina oltre che nei surreni (Ligas) ⁽¹⁸⁾ anche nel fegato (Marino) ⁽¹⁹⁾ dovuta forse alla mancanza della colesterinolisi splenica e alla iperfunzione di altri organi capaci di formare colesterolo.

⁽⁹⁾ Okayama, Igakkai Zasshi, 430, 1125 (1925); Ibid., 428, 929 (1925); Ibid., 442, 1185 (1926); Ibid., 39, 1041 (1927).

⁽¹⁰⁾ Riv. Pat. Sper., 6, 45 (1936); Probl. d. Nutr., 3, 1 (1926).

⁽¹¹⁾ Arch. Fisiol., 35, 422 (1936).

⁽¹²⁾ Arch. Fisiol., 14, 81 (1916).

⁽¹³⁾ Folia endocr., Jap., 4, 56 (1928).

⁽¹⁴⁾ Folia endocr. Jap., 5, 89 (1929).

⁽¹⁴⁾ Folia endocr. Jap., 5, 89 (1929).

⁽¹⁵⁾ Folia endocr. Jap., 9, 2 (1933).

⁽¹⁶⁾ Journ. af exper. Med., 60, 395 (1934).

⁽¹⁷⁾ Ann. Clin. Med., 2, 1914 (1921).

⁽¹⁸⁾ Arch. Farmac. Sper. Sc. aff., 59, 210 (1935); Ibid., 164, 130 (1937); Rass. med. Sarda, 40, 192 (1938); Congr. Med. Reg. Sardo, Musanti, Cagliari (1934).

⁽¹⁹⁾ Arch. Farmacol. Sper., 55, 243 (1933); Ibid., 56, 327 (1933).

4) Aumento del metabolismo basale (Danof) ⁽²⁰⁾, (Hauri) ⁽²¹⁾, (Stolz) ⁽²²⁾ e del ricambio respiratorio (Asher) ⁽²³⁾.

5) Mentre alcuni autori (Sima) ⁽²⁴⁾ hanno osservato una diminuzione del tasso ematico del sodio dopo l'operazione con ritorno alla norma entro un mese, altri (Paolini e Davos) ⁽²⁵⁾ hanno notato un aumento nel sangue e così pure una maggiore eliminazione nelle feci e nelle urine.

6) Risultati discordanti vi sono anche per quello che riguarda il potassio. Donati ⁽²⁶⁾ ha notato nel sangue una diminuzione che raggiungerebbe il suo livello minimo 20 giorni dopo la splenectomia.

7) Aumento del calcio (Abelous) ⁽²⁷⁾ del fosforo e del magnesio ematico con accresciuta eliminazione attraverso le feci e le urine.

8) Diminuzione della possibilità di immagazzinamento dell'acqua nella cute e nei tessuti, con aumento della diuresi (Marcantonio e Montemarzini) ⁽²⁸⁾, (Hauri) ⁽²⁹⁾ e (Dreser) ⁽³⁰⁾.

Confrontando quindi le due sindromi si può dire che esse presentano una certa analogia per quello che riguarda il metabolismo dei protidi, del sodio, del calcio, del fosforo, del magnesio e il ricambio idrico. Si differenziano invece per gli effetti opposti sul ricambio dei glicidi, dei lipidi, del potassio e sul metabolismo basale.

Tra i due organi è possibile altresì stabilire delle correlazioni ormoniche che si manifesterebbero particolarmente nei confronti delle ghiandole genitali data l'esistenza di rapporti tra queste ultime e i surreni, dimostrate dalle sindromi iper-genitaliche dovute a ipersurrenalismo e d'altra parte dalle correlazioni tra ghiandole genitali e milza che si deducono

⁽²⁰⁾ C. R. Soc. Biol., 101, 546 (1929).

⁽²¹⁾ Bioch. Zeit., 238, 136 (1931).

⁽²²⁾ Polskie. Arch. Med. wewn., 10, 16 (1932).

⁽²³⁾ Bioch. Zeit., 151, 119 (1924); Ibid., 156, 418 (1925); Ibid., 176, 341 (1926); Ibid., 190, 465 (1927); Ibid., 197, 84 (1928); Ibid., 226, 429 (1930); Ibid., 271, 418 (1932).

⁽²⁴⁾ Folia Clin. Chim. e Microsc., 1, 306 (1926); Studi Sassaesi, 5, 121 (1927).

⁽²⁵⁾ Giorn. Clin. Med., 9, 580 (1928).

⁽²⁶⁾ Arch. Sc. Med., 59, 641 (1935).

⁽²⁷⁾ C. R. Acad. Sc., 178, 2006 (1924).

⁽²⁸⁾ Il Policlinico, 36, 70 (1929).

⁽²⁹⁾ Amer. Journ. of Physiol., 121, 387 (1928).

⁽³⁰⁾ Klin. Woch., 7, 1362 (1928).

dall'esperienze di Asher, di Fichera e di Princigalli i quali notarono uno sviluppo maggiore delle ghiandole genitali in seguito a splenectomia ⁽³¹⁾. Secondo Gavazeni ⁽³²⁾ l'azione della splenectomia sulle ghiandole genitali si esplicherebbe attraverso il surrene per le modificazioni nel contenuto dei lipoidi e soprattutto della colesterina. E' noto infatti che in questo metabolismo hanno importanza sia il surrene che la milza.

Anzi secondo Pizzini ⁽³³⁾ esisterebbe nella milza una sostanza ormonosimile che stimolerebbe la funzione colesterinogena della corticale surrenale.

Per quello che riguarda i rapporti tra milza e surrene da un lato e le altre ghiandole endocrine si può dire che rispetto alla tiroide ambedue gli organi si trovano in antagonismo funzionale che si deduce dalla variazione del ricambio idrico, del metabolismo basale, e dell'eliminazione dello iodio.

Nei confronti delle paratiroidi, per quanto le ricerche siano piuttosto frammentarie, sembra che si possa dedurre un certo antagonismo di tutte e due le ghiandole, particolarmente per quello che riguarda il metabolismo del calcio.

Rispetto al timo, la milza eserciterebbe un'azione sinergica specialmente sul ricambio dei glicidi, del calcio, dell'acqua, e sul metabolismo basale. In egual modo si comporterebbe il cortico-surrene, mentre azione antagonista eserciterebbe la midollare.

Le ricerche tendenti a stabilire rapporti sia della milza che del surrene con i vari ormoni ipofisari sono piuttosto discordanti, ad ogni modo sembra che sugli ormoni gonadotropi si abbia un'azione antagonista della milza e viceversa un'azione sinergica dei surreni.

Verso il pancreas sia la milza che il cortico-surrene si trovano in sinergismo funzionale, mentre in antagonismo si trova l'adrenalina secreta dalla midollare.

Concludendo si può dire che la milza e la corteccia surrenale svolgono azioni analoghe nei confronti della maggior parte delle ghiandole endocrine.

⁽³¹⁾ Arch. Ital. Chir., 35, 585 (1935).

⁽³²⁾ Endocrin., 9, 424 (1934).

⁽³³⁾ Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 6, 677 (1931).

Il loro meccanismo di azione è solo contrastante nei riguardi delle ghiandole genitali e degli ormoni gonadotropi. Anche in questo caso però è da ricordare che i due organi sono funzionalmente connessi tra loro tramite il metabolismo dei lipidi.

PARTE SPERIMENTALE

Noi ci siamo serviti di 36 ratti di sesso maschile del peso da 60 a 70 g provenienti da uno stesso allevamento.

La splenectomia previa incisione della parete addominale e legatura dell'ilo non ha bisogno di particolari accorgimenti. Per la surrenectomia, ad evitare un'alta mortalità e per aver dei risultati costanti è necessario seguire alcuni accorgimenti di tecnica che noi riferiremo.

I vari autori riferiscono dei dati differenti sul tempo di sopravvivenza dei ratti dopo surrenectomia. Tali variazioni sono appunto dovute alla tecnica eseguita, alla razza, all'età, alle condizioni ambientali, e al nutrimento somministrato.

La mortalità operatoria oscillerebbe secondo i vari autori dal 30 al 90%. Per ridurre al minimo tale mortalità e per la buona riuscita dell'esperimento l'operazione non deve durare più di 4 minuti ed è necessario non provocare emorragie copiose.

Bisogna inoltre isolare bene i surreni per non lasciare residui di corteccia aderenti alla capsula adiposa ed esplorare bene se esistono dei surreni accessori che di solito giacciono al lato o sotto il rene, oppure all'ilo renale. Ciò allo scopo di garantirsi che non rimangano residui di tessuto surrenale almeno nel campo operatorio che può essere dominato. Durante tali manovre il rene non va lussato.

Dopo operati, gli animali sono stati posti ad una temperatura costante tra il 21° e 22° evitando le correnti d'aria.

La dieta per gli animali in esperimento deve essere somministrata in modo da mantenere costante oltre al quoziente salino anche la lattoflavina.

E' noto infatti che animali privi di surreni alimentati con forti dosi di lattoflavina possono sopravvivere come quando viene ad essi somministrato l'ormone.

Noi abbiamo adoperato la seguente dieta:

polvere di latte scremato	30 %
farina di riso	40 %
lievito di birra	15 %
olio di fegato	7,5%
olio di olivo	7,5%

Dopo aver controllato l'andamento del peso per una settimana i ratti sono stati divisi in tre gruppi: il primo gruppo è stato splenectomizzato e a distanza di tre giorni surrenectomizzato seguendo i dati di tecnica suesposti.

Il secondo gruppo è stato surrenectomizzato.

Il terzo infine non ha subito alcun trattamento operatorio pur continuando ad essere alimentato con la dieta già descritta. Abbiamo continuato ad osservare giornalmente il peso di tutti gli animali ed abbiamo notato il tempo di sopravvivenza degli animali operati.

I risultati sono stati da noi raggruppati in 3 tabelle:

Nella prima tabella sono riferiti i dati relativi agli animali che hanno subito splenectomia e dopo 3 giorni sono stati surrenectomizzati.

TABELLA I.

Ratto N.	P e s o				Sopravvi- venza dopo surrenect.
	Iniziale	Dopo surren.	Dopo splenec.	Alla morte	
1	62	77	79	77	gg. 3
2	68	80	78	82	» 8
3	61	75	76	76	» —
4	60	77	78	75	» 5
5	69	74	75	80	» 4
6	70	83	81	79	» 5
7	63	78	82	80	» 5
8	61	79	81	79	» 3
9	70	79	79	80	» —
10	63	81	84	84	» —
11	65	85	88	93	» 8
12	66	81	82	89	» 4
13	70	82	79	79	» —
14	61	72	78	80	» 5
15	67	81	82	82	» —

Dai dati della tabella si deduce che il peso degli animali nella prima settimana di controllo ha subito con la dieta standard un aumento che

si è aggirato in media sui 2 g giornalieri. Nei tre giorni successivi alla splenectomia l'aumento giornaliero medio è stato di g 0,76 al giorno.

Dopo surrenectomia il peso di alcuni animali è diminuito notevolmente, tuttavia in media si è avuto un aumento di circa 0,50 g al giorno.

La mortalità è stata del 30% circa.

La sopravvivenza media degli animali che hanno superato lo shock operatorio è stata di 5 giorni.

Nella seconda tabella sono stati raggruppati i dati relativi ai ratti operati di sola surrenectomia.

TABELLA II.

Ratto N.	P e s o			Sopravvivenza dopo surrenect.
	Iniziale	dopo surrenect.	Alla morte	
16	67	81	72	gg. 8
17	61	75	75	» —
18	68	79	73	» 6
19	60	77	71	» 5
20	70	85	79	» 5
21	65	79	79	» —
22	63	80	74	» 5
23	70	75	72	» 4
24	69	87	87	» —
25	60	75	66	» 9
26	61	74	74	» —
27	63	81	77	» 5
28	69	85	85	» —
29	70	83	85	» —
30	61	73	69	» 3

L'aumento medio del peso nella settimana prima dell'intervento è stato come per il gruppo precedente di circa g 2 giornalieri. Dopo surrenectomia il peso è in media diminuito di g 1 al giorno circa. La mortalità operatoria è stata del 30%.

La sopravvivenza media degli animali che hanno superato l'intervento è stata di 6 giorni.

Nella terza tabella sono riuniti i dati relativi al peso controllato per 15 giorni di ratti alimentati con la stessa dieta dei precedenti.

Durante i 15 giorni di osservazione i ratti di controllo sono aumentati in media g 2,14 al giorno.

Confrontando i risultati ottenuti possiamo dire che la splenectomia non ha fatto variare il tempo di sopravvivenza nei ratti surrenectomizzati.

TABELLA III.

Ratto N.	P e s o		Aumento giornaliero
	Iniziale	Dopo 15 giorni	
31	69	101	gg. 2,13
32	59	102	» 2,08
33	70	97	» 2,04
34	71	99	» 2,04
35	65	103	» 2,53
36	63	97	» 2,02

E' evidente quindi che le alterazioni metaboliche che è noto si producono sperimentalmente negli animali nei primi giorni dopo l'asportazione della milza non sono tali da poter modificare il tempo di sopravvivenza dopo surrectomia degli stessi animali.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di biologia. 1 nov. 1947.