

Régulation de l'excrétion rénale d'eau et d'électrolytes

Autor(en): **Peters, G.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **23 (1967)**

PDF erstellt am: **17.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307687>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Institut de Pharmacologie de l'Université de Lausanne

Régulation de l'excrétion rénale d'eau et d'électrolytes¹

G. PETERS

Les systèmes de réglage biologiques dans lesquels interviennent les reins sont destinés à maintenir dans des limites plus ou moins étroites, soit les concentrations de substances dissoutes dans les liquides de l'organisme, soit encore la quantité totale de solvant et de substances dissoutes que renferment ceux-ci. Il est donc imprécis de parler de la «régulation» ou de «réglage» des fonctions rénales par les sécrétions internes, la pression artérielle ou d'autres variables physiologiques.

Considérations générales

Les fonctions excrétoires des reins sont les seules qui nous intéresseront dans ce mémoire. Elles ne peuvent intervenir dans le réglage des concentrations ou des volumes des liquides physiologiques, c'est-à-dire dans l'homéostasie qu'en excréant une quantité plus ou moins grande d'une substance dissoute ou de solvant physiologique, c'est-à-dire d'eau. Quel que soit son mécanisme, l'intervention rénale aura, par conséquent, toujours un caractère additif.

L'intervention rénale dans l'homéostasie se représente le plus clairement par un diagramme de bloc, tel qu'on l'emploie pour décrire les réglages techniques (Fig. 1). La grandeur réglée dans ce système, désignée par S_2 , est, soit la concentration d'une substance dissoute, soit la quantité totale d'une substance dissoute, soit encore la quantité totale du solvant dans l'organisme. Le système de réglage opère dans le but d'éliminer aussi rapidement que possible toute différence entre la valeur S_2 et la valeur désirable de la grandeur réglée (S_D). Le signal initial tendant à perturber l'homéostasie est représenté par l'introduction d'une quantité de substance dissoute ou de solvant dans l'organisme: cette introduction peut être de provenance endogène (métabolique) ou exogène. En l'absence de réglage, ce signal initial (S_i) est identique au signal d'entrée (S_1) de l'élément de transfert.

¹ Ce mémoire s'appuie sur des résultats expérimentaux de MM. J.-PH. BONJOUR et D. REGOLI, de Mme FRANÇOISE ROCH-RAMEL et de l'auteur. Le travail bénéficie du soutien financier du Fonds national suisse de la Recherche scientifique (Crédits No 2966 et 4190).

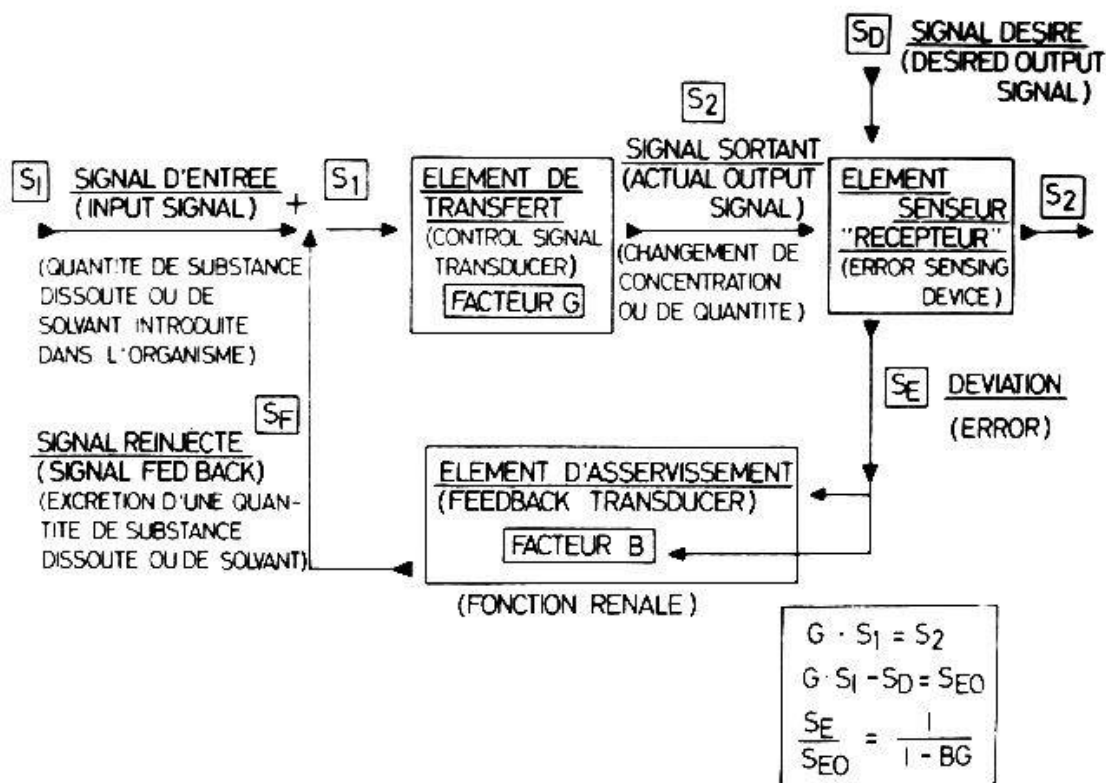


Fig. 1. Représentation schématique des cycles de réglage responsables de la constance des concentrations ioniques et du volume total des liquides de l'organisme.
Voir texte p. 313

Dans le cas physiologique considéré, l'élément de transfert sera l'ensemble des dispositifs qui transforment la quantité introduite en une concentration dans un compartiment liquidien de l'organisme, ou encore qui font parvenir cette quantité dans certains compartiments. Pour le cas d'une substance dissoute, le transfert est fonction : a) du volume de solvant disponible, b) des propriétés des membranes à traverser, et c) du mécanisme distributeur qu'est la circulation. Si on exprime la concentration de la substance en molarité, le facteur G de l'élément de transfert a la dimension de l'inverse d'un volume². La grandeur d'entrée transformée par l'élément de transfert, modifie la concentration ou le volume réglé. Sa valeur initiale passera de la valeur désirée (S_D) à la valeur S_2 . Pour qu'elle puisse être corrigée, le système doit contenir un élément capable de mesurer l'écart entre S_2 et S_D . Cet élément sensible («senseur») serait probablement appelé «récepteur» dans le langage physiologique : nous préférons éviter ce terme en vue de sa signification entièrement différente en pharmacologie. Il est bien entendu que si nous avons représenté le senseur séparé de l'élément d'asservissement, cela ne signifie nullement qu'ils soient nécessairement séparés anatomiquement. Dans bon nombre de circonstances, par exemple dans le réglage de concentration de substances au niveau rénal sans intervention de glandes endocrines ou de modification de la fonction cardiaque, l'élément sensible

² Si on choisit d'exprimer la concentration comme fraction moléculaire (moles de substance dissoute/moles de solvant), le facteur G n'a pas de dimension.

doit être imaginé juxtaposé à l'élément d'asservissement. Dans d'autres circonstances, tel que par exemple le réglage de l'isotonicité du liquide extracellulaire par la vasopressine post-hypophysaire le senseur est anatomiquement séparé de l'élément d'asservissement. La fonction intime du senseur destinée à mesurer l'écart entre S_2 et S_D est sans importance pour nos considérations³.

Le signal d'entrée du senseur est l'écart, et nous appelons «déviation» son signal de sortie. Cette déviation peut par exemple être la quantité d'un transmetteur humoral sécrétée. Ce signal passe ensuite dans l'élément d'asservissement (fonction rénale) pour être finalement réinjecté à l'entrée. Cette partie du cycle est habituellement appelée «feedback». L'élément d'asservissement est linéaire ou non linéaire. S'il est linéaire, il peut être traduit par un facteur B ($B = S_F/S_E$) constant. Si B est une fonction de S_E (par exemple, si $B = S_F/S_E^2$), l'élément d'asservissement est non linéaire. Si le réglage considéré est celui de la concentration sanguine d'une substance et le signal réinjecté la quantité de cette substance excrétée dans l'urine par unité de temps, le facteur B est évidemment identique à la clearance rénale de la substance. Dans ce cas, le facteur B aura les dimensions d'un volume, dans d'autres cas, il sera sans dimensions.

Les reins, en tant qu'éléments d'asservissement, tâchent de ramener S_2 à la valeur de S_D en excréant une quantité de substance dissoute ou de solvant. Dans le cas d'une répétition ou d'une continuation de S_1 , le signal réinjecté qui sera évidemment négatif diminuera la valeur de S_1 de façon telle que $|S_1| < |S_1|^4$.

Le signal réinjecté négatif ou positif sera toujours additif. Cette particularité doit être soulignée, parce qu'elle ne permet pas le maintien de la grandeur réglée à son niveau désiré en face d'une perturbation continue. Des systèmes de réglage plus efficaces s'obtiennent lorsque le signal réinjecté n'est pas additif, mais modifie le facteur G de l'élément de transfert.

L'efficacité d'un système de réglage peut être appréciée par le rapport de la déviation enregistrée sous l'influence d'un déplacement imposé (S_E) à la déviation qui se serait manifestée en absence d'un système de réglage (S_{EO}). On montre que ce rapport est égal à $1/1-BG$, valeur inférieure à 1 dans le cas d'une réinjection négative (voir par exemple: GOLDMANN, 1960). L'efficacité du réglage est donc indépendante de la valeur de S_E , si B et G sont indépendants de S_E . En revanche, la correction rapide d'une déviation exige un réglage d'autant plus efficace que la déviation S_E est plus grande.

³ Il convient de se souvenir que la mensuration d'une grandeur ou de la différence entre deux grandeurs est très souvent facilitée par une transformation préalable. Ainsi, il est fort probable que les déviations des concentrations des cations physiologiquement les plus importants soient mesurées par les changements d'activités enzymatiques qu'elles engendrent. L'augmentation ou la diminution de la quantité totale d'eau ou de liquide isotonique dans un compartiment de l'organisme pourrait être mesurée par la tension des parois d'une partie du compartiment, ou par la dilution que subirait une substance endogène non identifiée.

⁴ Le symbole $||$ désigne des valeurs absolues indépendantes du signe.

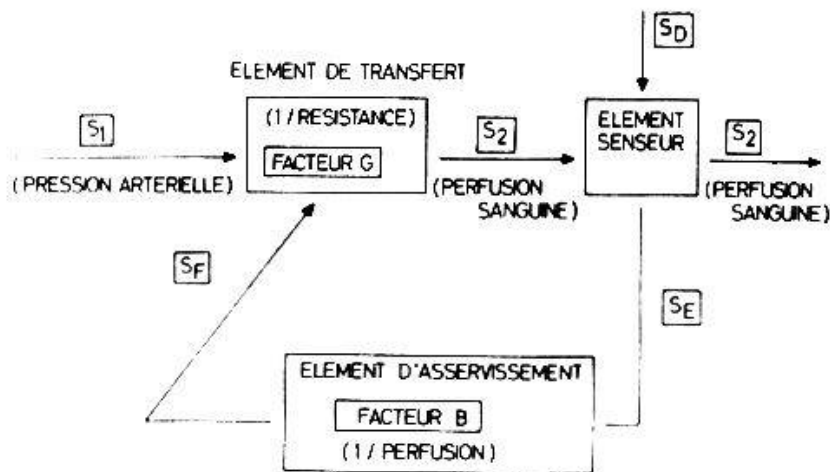


Fig. 2. Représentation schématique de l'autorégulation de la perfusion sanguine rénale. Voir texte ci-dessous.

Dans l'organisme, le réglage efficace de la concentration d'une substance exigerait une variation de sa clearance rénale en fonction de sa concentration plasmatique. Or cette variation ne peut pas être assurée par des changements de la filtration glomérulaire, qui est maintenue constante par l'autorégulation de la perfusion sanguine rénale. L'autorégulation a été bien étudiée: elle est représentée schématiquement dans la Fig. 2. C'est un réglage hautement efficace pour une gamme étendue de variations de la pression artérielle. Dans ce cas particulier, où l'élément d'asservissement n'est pas identique à une fonction excrétoire du rein, le signal réinjecté n'influence pas le signal d'entrée, mais plutôt le facteur G de l'élément de transfert qui a la dimension de la valeur inverse d'une résistance. Malgré des études très étendues, la localisation précise et les caractéristiques de l'élément sensible responsable de ce réglage ne sont pas encore connues.

La filtration glomérulaire n'est pas seulement constante par rapport à la pression artérielle, mais elle l'est également par rapport à la concentration sanguine de la plupart des ions et molécules physiologiques; de ce fait, le réglage de la concentration sanguine d'une substance excrétée uniquement par filtration glomérulaire est peu efficace. La Fig. 3 montre l'inefficacité d'un tel réglage. Dans cet exemple, hypothétique, il est supposé que le maintien d'une concentration constante d'inuline dans le plasma soit désirable et qu'elle soit assurée au moyen de l'excrétion rénale. L'inuline est excrétée par filtration glomérulaire et ne traverse pas les parois tubulaires. Sa clearance est indépendante de la concentration plasmatique. Une concentration initiale et «désirable» de 30 mg% a été établie chez un homme normal par une injection de surcharge suivie d'une perfusion continue, assurant un rapport de 45 mg d'inuline/min. Si une déviation aiguë est imposée à ce système par l'injection d'une dose unique de 4,2 g d'inuline et si, en outre, on suppose que cette quantité injectée se répartisse immédiatement dans l'espace de distribution final, on obtient la courbe montrée. La déviation totale mesurée par la surface circonscrite par l'abscisse, l'ordonnée

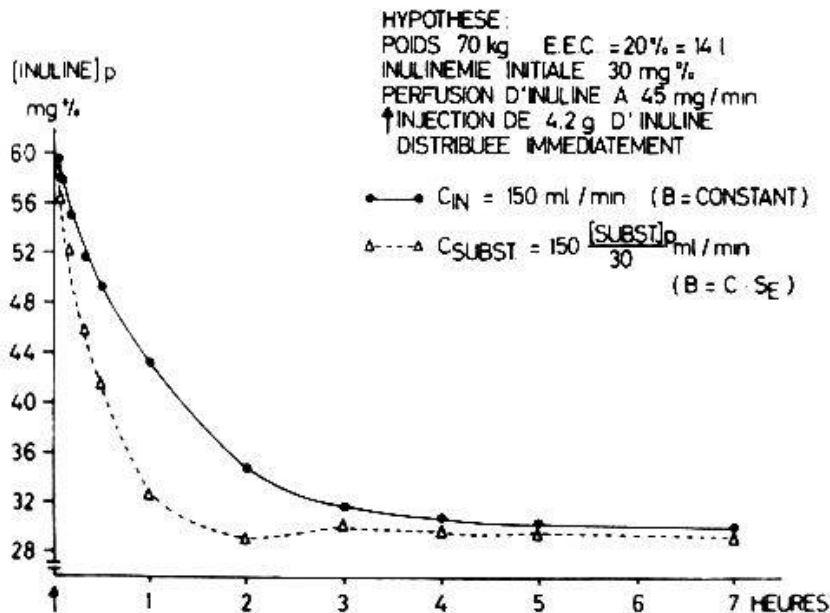


Fig. 3. Expérience hypothétique montrant l'efficacité du réglage de la concentration sanguine d'une substance excrétée uniquement par filtration glomérulaire (inuline) et d'une autre substance hypothétique, dont la clearance rénale serait proportionnelle à la concentration plasmatique («subst.»). – Voir texte p. 316.

et la courbe, serait assez considérable et la correction de l'écart n'exigerait pas moins de 7 heures. En revanche, si la même expérience était répétée avec une substance autre que l'inuline, dont la clearance rénale serait directement proportionnelle à sa concentration sanguine, on obtiendrait une correction plus rapide de l'écart. Ce réglage plus efficace aurait les caractéristiques d'un réglage «proportionnel». Ces réglages impliquent souvent un certain dépassement lors du retour à la valeur désirée («overshoot»). Ces oscillations peuvent cependant échapper à la mensuration physiologique. Un inconvénient du réglage proportionnel est son inefficacité en face d'un dérangement continu. Cette situation est étudiée dans la Fig. 4, où il est supposé que la concentration sanguine désirable d'inuline est continuellement perturbée par la perfusion de 90 au lieu de 45 mg d'inuline par minute. Le système de réglage opérant par l'excrétion d'inuline à clearance constante assure un avantage par rapport à l'état non réglé (absence de reins: ligne droite de la Fig. 4). La concentration sanguine «désirable» ne pourrait cependant pas être maintenue: au bout de 5 heures, elle monterait à 60 mg% et garderait cette valeur jusqu'à la disparition du facteur de perturbation. L'introduction d'un réglage proportionnel pourrait diminuer considérablement cet écart (ligne pointillée de la Fig. 4) mais ne réussirait pas à établir la concentration sanguine désirable en face d'une perturbation continue. Ce n'est qu'un système de réglage intégrateur produisant un signal réinjecté proportionnel à la valeur accumulée de l'écart, qui pourrait ramener la concentration sanguine à sa valeur désirée. Or, aucun réglage purement rénal n'a la propriété d'un système de réglage intégrateur.

L'excrétion rénale d'ions ou de molécules physiologiquement importants n'est jamais effectuée uniquement par filtration glomérulaire: toutes ces

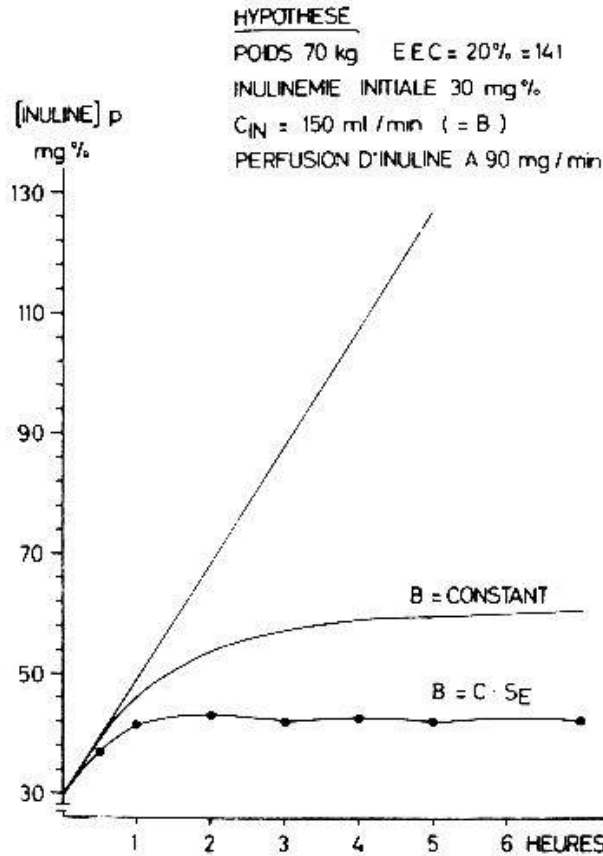


Fig. 4. Fonctionnement d'un système de réglage utilisant les reins comme élément d'asservissement et tendant à maintenir constante la concentration d'une substance excrétée uniquement par filtration glomérulaire (inuline) et d'une autre substance hypothétique à clearance rénale proportionnelle à sa concentration plasmatique. — Une déviation est imposée par l'introduction continue d'une surcharge sous forme de perfusion intraveineuse. — Voir texte p. 317.

substances traversent les parois tubulaires dans un sens ou dans l'autre, soit par transport actif, soit par les différentes modalités de diffusion. Généralement, l'intervention des passages à travers les parois tubulaires établit un système de contrôle proportionnel pour une gamme plus ou moins étendue de concentrations sanguines. Ainsi, la clearance rénale augmente en fonction de la concentration plasmatique pour les substances subissant une *réabsorption tubulaire active* aux concentrations sanguines inférieures à celles qui correspondent à la capacité de transport maximale. En revanche, une *rediffusion passive* de substances dissoutes du contenu tubulaire vers le courant sanguin n'influence pas la proportionnalité entre concentration sanguine et excrétion rénale qui se traduit par une clearance constante à concentrations plasmatiques différentes (PETERS, 1963a). Une *sécrétion tubulaire active* entraîne une proportionnalité inverse pour la clearance et la concentration sanguine aux concentrations inférieures à celles qui correspondent à la capacité de transport maximale. Ainsi dans l'exemple de la Fig. 3, le rétablissement de la concentration désirée pour une telle substance serait ralenti. De même, dans l'exemple de la Fig. 4, la déviation de la concentration sanguine serait plus grande que pour une substance purement filtrée.

La sécrétion active pure d'une espèce moléculaire ou ionique constitue donc un obstacle au maintien d'une concentration sanguine constante: c'est peut-être pour cette raison qu'aucun métabolite ou ion physiologiquement important n'est excrété exclusivement ou principalement par sécrétion tubulaire active. On aurait pu citer comme exception importante à cette règle le passage du potassium vers les lumières tubulaires. Ce passage était longtemps considéré comme sécrétion active. MALNIC et coll. (1966a, b) ont cependant pu démontrer récemment la nature passive de ce passage. Pour l'acide urique, on suppose qu'une sécrétion tubulaire active peu résistante aux inhibiteurs pharmacodynamiques est contrebalancée par un processus de réabsorption plus important.

Seule l'excrétion rénale de deux substances physiologiques, l'urée et la créatinine se rapproche d'une filtration pure. Pour l'urée, une proportionnalité entre clearance et concentration plasmatique n'intervient qu'à des concentrations sanguines très élevées, suffisamment grandes pour déclencher une diurèse osmotique. Comme la clearance de l'urée dépend directement du débit urinaire, la diurèse osmotique l'augmente. Quant à la concentration sanguine de la créatinine, elle semble bien être réglée en vue de sa constance remarquable. Bien que la clearance rénale de la créatinine soit souvent numériquement égale à celle de l'inuline, il semble que cette substance soit sujette à une sécrétion et à une réabsorption tubulaires.

Les fonctions excrétoires rénales interviennent dans un grand nombre de mécanismes de réglage, dont une partie comporte l'intervention des glandes à sécrétion interne, telles que le cortex surrénalien ou le lobe postérieur de l'hypophyse. Beaucoup de ces mécanismes de réglage ont pour but le maintien de la constance de la concentration sanguine de certaines espèces ioniques ou moléculaires et sont déclenchés par des signaux de déviation qui sont des écarts de concentration. La discussion suivante s'occupera de trois mécanismes de réglage qui semblent être déclenchés en partie ou totalement par d'autres types de déviation.

La diurèse saline isotonique

On entend par diurèse saline isotonique l'excrétion accélérée d'une urine isotonique qui tend à freiner l'accroissement du volume de liquide isotonique de l'organisme. Cette réponse est particulièrement exprimée chez le rat aussi bien après des surcharges orales (BRUNNER et coll., 1958a) qu'après des surcharges intraveineuses continues (PETERS, 1963a). Dans cette espèce, la perfusion intraveineuse d'une solution isotonique de NaCl résulte dans un état «isorrhéique»⁵ pour des vitesses de perfusion allant jusqu'à 1,0 ml/kg min. Dans d'autres espèces, le mécanisme de réglage de la quantité totale de liquide de l'organisme est bien moins efficace: ainsi chez le chien, il est difficile d'atteindre un état isorrhéique pour des per-

⁵ L'état isorrhéique est caractérisé par l'égalité du débit urinaire et du volume d'eau absorbé ou perfusé par l'unité de temps.

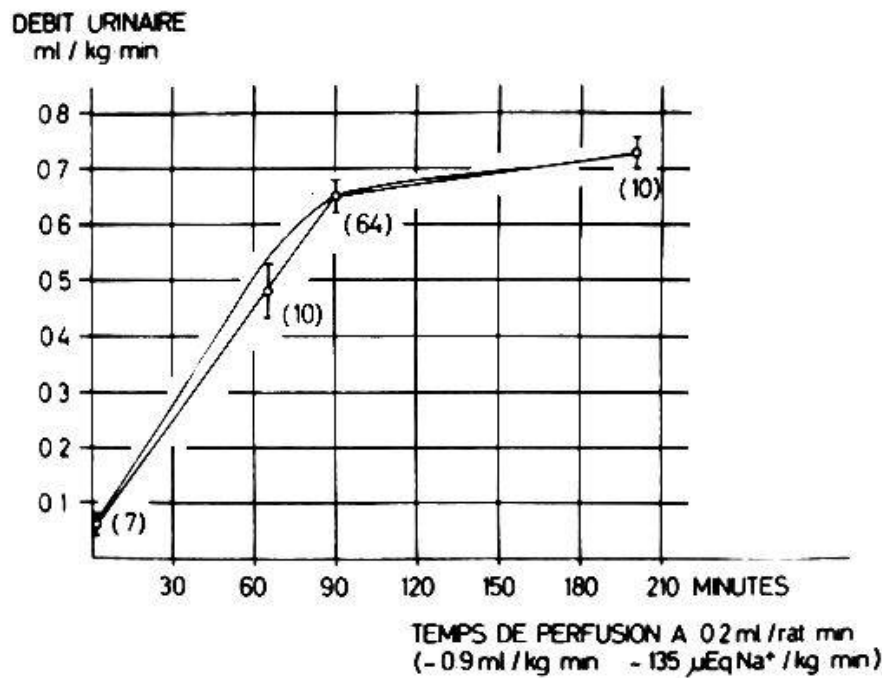


Fig. 5. Evolution temporaire des débits urinaires chez des rats normaux non anesthésiés recevant des perfusions d'une solution de NaCl 0.15 Mol, à raison d'environ 0,9 ml/kg min (0,2 ml/rat. min). - Les points représentent les moyennes, les crochets les erreurs moyennes des moyennes (SE = Standard error). Les nombres des animaux expérimentaux étudiés dans des conditions comparables à différents moments sont indiqués entre parenthèses, au-dessous de chaque point. Les urines excrétées ont toujours été isotoniques.

fusions isotoniques dépassant 0,5 ml/kg min.: quant à l'homme, ni la perfusion intraveineuse rapide, ni l'administration orale de solutions isotoniques n'entraînent en général une réponse diurétique immédiate. Cette différence d'espèces pourrait être en rapport avec la fréquence du développement spontané d'œdèmes, fréquents chez l'homme, moins fréquents chez le chien et rares chez le rat.

Lors d'une surcharge isotonique intraveineuse, l'état isorrhéique est atteint d'autant plus tard que la vitesse de perfusion est plus élevée. Chez le rat, on l'observe au bout d'une heure à une heure et demie pour des perfusions de 0,1 à 0,3 ml/kg min, pour les perfusions d'approximativement 0,9 ml/kg min, il n'est atteint qu'au bout de 3 heures et demie (Fig. 5).

La nature du signal réinjecté du cycle de réglage de la diurèse saline isotonique est évidemment la quantité d'urine isotonique excrétée. La façon dont ce signal est produit dans l'élément d'asservissement que sont les reins, a été l'objet de nombreuses études. Chez le rat, la diurèse saline isotonique est accompagnée, incontestablement, d'une légère augmentation de la filtration glomérulaire (PETERS, 1959a) qui ne devient cependant notable qu'aux débits urinaires supérieurs à 1,0 ml/kg min (BONJOUR, 1966) et qui n'est en aucun cas suffisamment grande pour expliquer l'augmentation du débit urinaire et de l'excrétion de sel. Le changement principal conduisant à la diurèse saline isotonique est une diminution de la réabsorption tubulaire

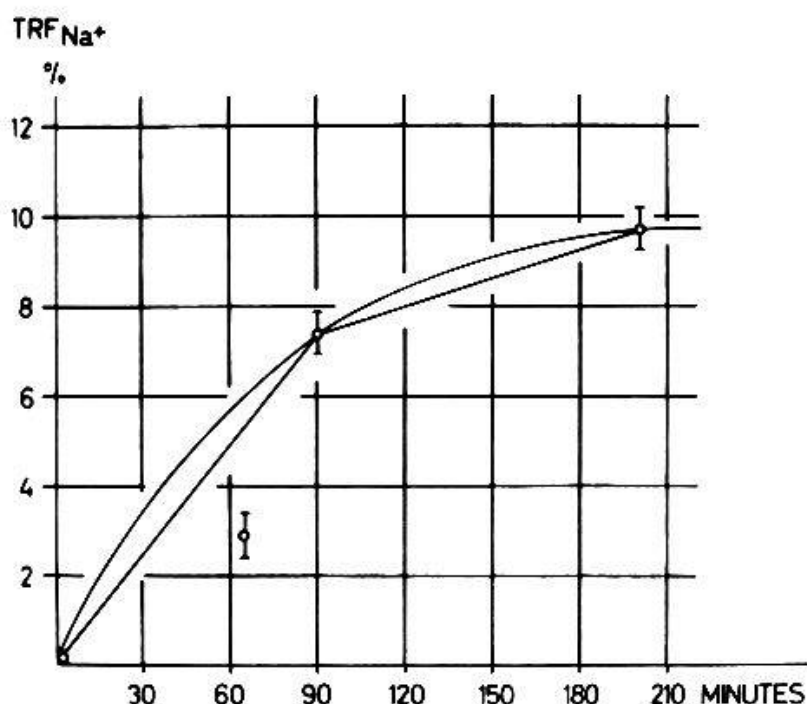


Fig. 6. Diminution progressive de la réabsorption tubulaire de sodium au cours d'une perfusion saline isotonique donnée dans les conditions décrites dans la légende de la Fig. 5. - L'ordonnée représente la fraction du sodium filtré échappant à la réabsorption tubulaire exprimé en %. Les nombres d'animaux sont les mêmes que dans la Fig. 5.

de sodium; sous l'influence d'une surcharge intraveineuse continue, la fraction non réabsorbée du sodium filtré s'élève progressivement en fonction du temps écoulé (Fig. 6).

La diminution de la réabsorption tubulaire de sodium a pu être démontrée directement dans des expériences de microponction (CORTNEY et coll., 1965). En diurèse saline isotonique, cette inhibition est localisée principalement au niveau du tube proximal (CORTNEY et coll., 1965), tandis qu'une inhibition exclusivement distale de la réabsorption de sodium est observée dans la diurèse à la suite d'une surcharge de NaCl donnée sous forme de solution hypertonique (GIEBISCH et coll., 1964, LASSITER et coll., 1964).

Si l'atteinte d'un état isorrhéique en diurèse saline isotonique chez le rat empêche toute expansion ultérieure des espaces liquidiens de l'organisme, elle n'assure cependant pas un réglage parfait de l'homéostasie du sodium et du potassium. Lors de la perfusion intraveineuse d'une solution isotonique de NaCl, l'urine isotonique excrétée contient toujours des quantités de potassium plus élevées qu'en l'absence de surcharge; les ions potassium remplacent une partie des ions sodium de l'urine isotonique (Fig. 7). Si cet effet kaliurétique semble diminuer très légèrement lors du prolongement ou de la répétition fréquente de surcharges salines isotoniques, il ne disparaît cependant pas.

Quelle pourrait être la nature de la déviation transformée par l'élément d'asservissement rénal en une diminution de la réabsorption tubulaire de sodium? Bien qu'une surcharge de solution isotonique de NaCl entraîne

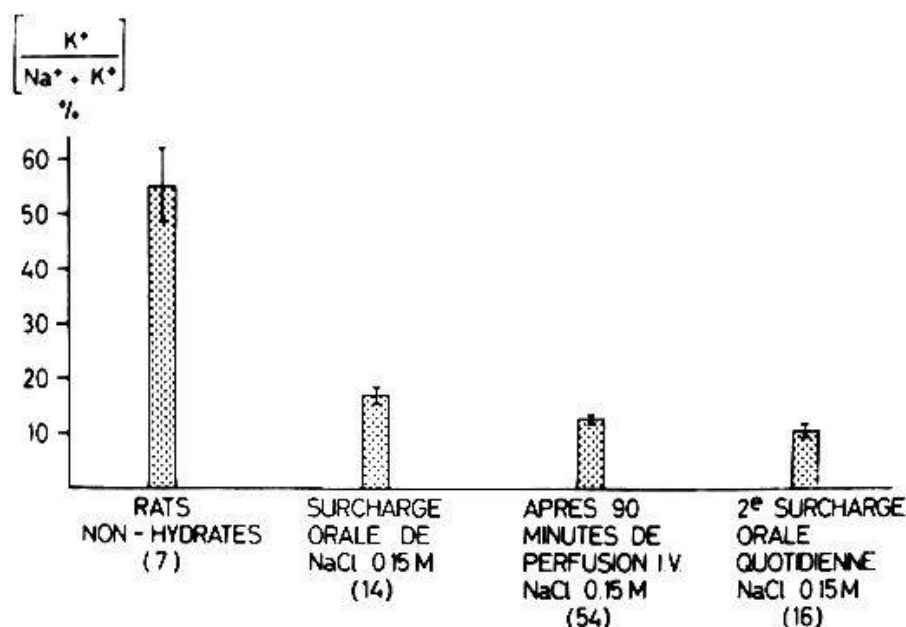


Fig. 7. Excrétion de potassium sous l'influence de surcharges orales ou intraveineuses d'une solution de NaCl 0,15 M. - Valeurs de PETERS (1963a), de BRUNNER et coll. (1958a), de ROCH-RAMEL et PETERS (1967) et d'expériences non publiées. Les excrétions (ou concentrations) de potassium sont exprimées comme fractions de la somme des ions sodium et potassium. Les colonnes représentent les moyennes, les crochets les erreurs moyennes des moyennes (SE). Les nombres d'animaux sont indiqués entre parenthèses.

certaines modifications de la composition ionique du plasma, en particulier une élévation de la concentration en chlorures (BRUNNER et coll., 1958a), ce ne sont certainement pas ces modifications qui déclenchent la réponse rénale. Chez le rat (observations non publiées) et chez le chien, une diurèse saline isotonique peut être déclenchée tout aussi facilement par des solutions de sels «physiologiques», dont la perfusion n'entraîne aucun changement des concentrations sanguines des ions les plus importants. La déviation responsable du déclenchement de la diurèse saline isotonique ne semble donc pas être un changement de concentration ionique. Une déviation plus importante est observée au cours de perfusions intraveineuses de solutions salines isotoniques (Fig. 8): le poids des animaux augmente progressivement. Après quelques heures, il se stabilise autour d'une valeur à peu près 6% plus élevée que le poids de départ. L'évolution temporelle de cette prise de poids ressemble à celle de l'excrétion d'urine isotonique. De l'autre côté, sa représentation graphique ressemble également à celle d'une grandeur contrôlée par un réglage «proportionnel» (Fig. 4).

L'état isorrhéique de la diurèse saline isotonique n'est donc atteint qu'au prix d'une rétention de liquide dont le volume atteint 6% du poids corporel.

Une rétention liquidienne peut être limitée au compartiment extracellulaire ou intracellulaire, ou encore, pourrait se distribuer sur les deux compartiments. Après une grande surcharge isotonique donnée par voie orale, l'eau supplémentaire se retrouve surtout dans les organes riches en tissu conjonctif (tissu sous-cutané et poumons), l'hydrémie se manifeste unique-

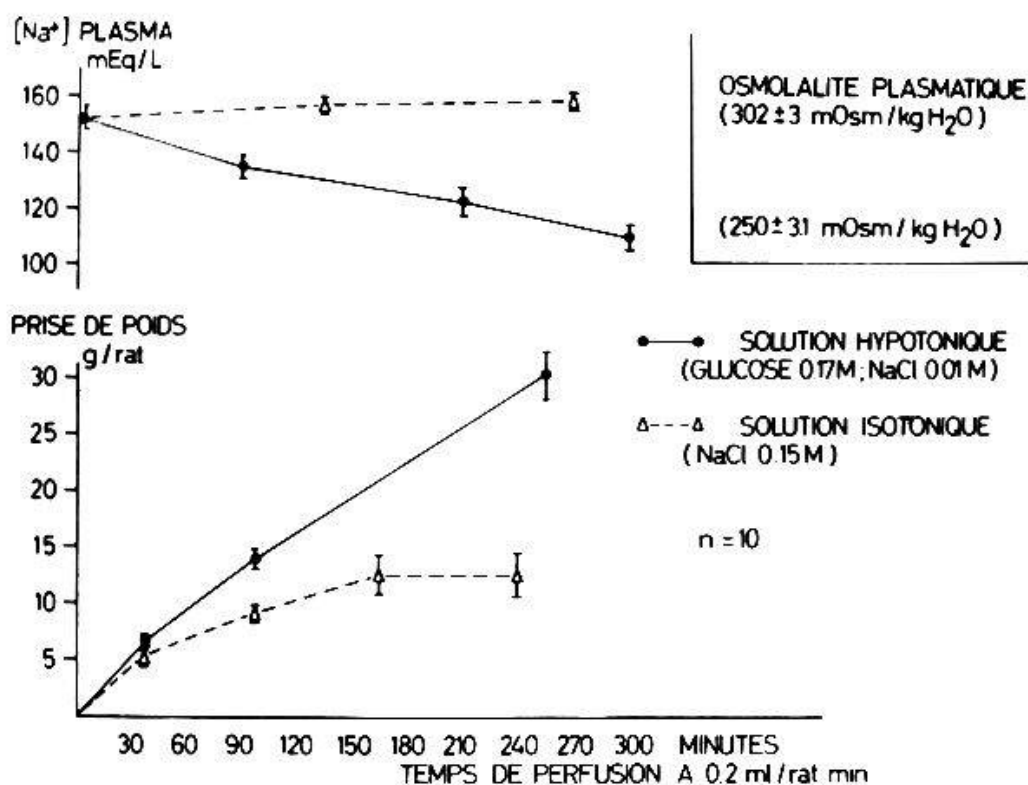


Fig. 8. Changements du poids, de la concentration plasmatique de sodium et de l'osmolarité plasmatique au cours de perfusions intraveineuses de solutions isotoniques ou hypotoniques chez des rats normaux non anesthésiés. — Les points représentent les moyennes, les crochets les erreurs moyennes des moyennes (SE). Les nombres d'animaux sont indiqués entre parenthèses.

ment par rapport à la fraction plasmatique, l'hématocrite tombe, le volume globulaire restant inchangé (BRUNNER et coll., 1958a, b). Après une surcharge hypotonique, l'eau se retrouve surtout dans le muscle squelettique, le muscle cardiaque et le foie, c'est-à-dire dans les organes parenchymateux; l'hémodilution atteint les hématies aussi bien que le plasma, l'hématocrite reste inchangé, mais le contenu du sang en eau totale augmente. De même, le volume de liquide extracellulaire mesuré par l'espace de distribution de l'inuline chez le rat néphrectomisé s'accroît très fortement en fonction de la prise de poids imposé par une surcharge intraveineuse isotonique; l'expansion est moins importante après une surcharge intraveineuse hypotonique (Fig. 9). Bien qu'on ne puisse pas exclure définitivement une augmentation simultanée de la quantité d'eau intracellulaire lors des surcharges isotoniques continues, la déviation responsable de la diurèse est probablement l'expansion de l'espace extracellulaire. En exprimant l'expansion de l'espace extracellulaire en fonction du temps écoulé depuis le début d'une perfusion (Fig. 9), on reconnaît la présence d'un réglage linéaire ou proportionnel et l'absence d'un système de contrôle intégrateur.

Ces résultats ne permettent pas de décider si l'écart perçu par l'élément sensible est l'expansion de l'espace extracellulaire entier, ou si une de ses fractions est impliquée, par exemple le volume intravasculaire. Celui-ci s'élève incontestablement lors de surcharges isotoniques. Si cependant on accroît

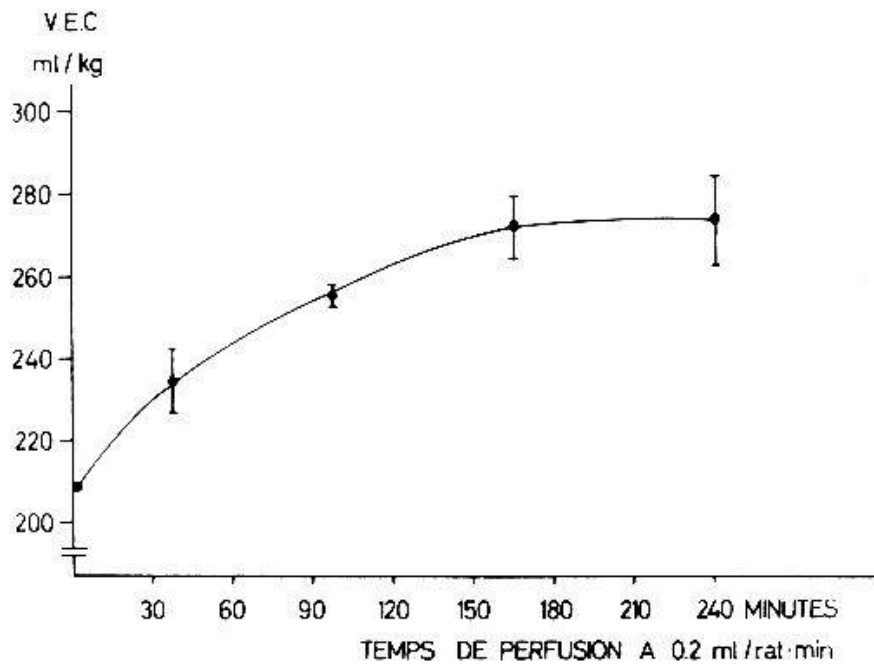


Fig. 9. Augmentation du volume extracellulaire à différents temps après le début d'une perfusion intraveineuse de NaCl 0,15 Mol à raison de 0,2 ml/rat min (environ 0,9 ml/kg min). -- Les volumes extracellulaires n'ont pas été mesurés au cours des perfusions, mais ont été calculés à partir des prises de poids mesurées et des expansions de l'espace extracellulaire constatées à la suite de perfusions intraveineuses chez des rats néphrectomisés. -- La représentation est basée sur l'hypothèse que la distribution d'une surcharge isotonique de même grandeur est la même chez le rat normal et chez le rat néphrectomisé. -- Les points et les crochets ont la même signification que dans les figures précédentes.

encore l'expansion du volume intravasculaire en ajoutant soit de l'albumine, soit de la polyvinylpyrrolidone (PVP) au liquide perfusé, la diurèse saline n'est pas accélérée. Des observations récentes (JOHNSON et DAVIS, 1966, LICHARDUS et PEARCE, 1966) semblent étayer l'hypothèse plus ancienne (MILLS, 1964) que cette déviation est communiquée aux épithèles tubulaires rénaux par l'intermédiaire d'une substance diurétique, dont la présence dans le sang circulant d'animaux perfusés avec des solutions isotoniques se manifesterait surtout dans des expériences à circulation croisée. Ni l'existence, ni la nature de ce transmetteur qui serait une espèce de diurétique physiologique, ne peuvent cependant être considérées comme établies à l'heure actuelle.

Il est cependant certain que l'effet natriurétique des perfusions salines isotoniques n'est pas déclenché par l'intermédiaire d'une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Chez le chien (MILLS et coll., 1961, DE WARDENER et coll., 1961, MILLS, 1964, JOHNSON et DAVIS, 1966), aussi bien que chez le rat (PETERS, 1959 b, c, et observations non publiées), une diurèse saline isotonique peut être déclenchée après l'injection de grandes doses d'aldostérone ou d'autres minéralocorticostéroïdes: cette diurèse saline isotonique ne se distingue pas de celle observée chez l'animal non prétraité. Chez le rat surrénalectomisé, la diurèse saline isotonique est moins copieuse et l'état

isorrhéique est plus difficile à atteindre que chez le rat normal (PETERS, 1959b, c; BONJOUR, 1966). Ce dérangement est cependant dû à l'absence de glucocorticostéroïdes plutôt que d'aldostérone: la cortisone, la prednisone et d'autres glucocorticostéroïdes rétablissent une diurèse saline isotonique normale chez l'animal surrénalectomisé et facilitent la diurèse saline isotonique chez le rat normal.

Si on connaît l'élément d'asservissement du cycle de réglage de la diurèse saline isotonique, et si on peut énoncer des hypothèses bien fondées sur la nature de la déviation qui le déclenche, les renseignements qu'on possède au sujet de la localisation et de la nature de l'élément senseur sont beaucoup moins précis. Une expansion de l'espace extracellulaire ou intravasculaire atteint beaucoup d'organes et de tissus différents: chacun pourrait héberger l'élément senseur recherché. L'extirpation systématique de nombreux organes et spécialement des glandes endocrines les plus importantes (MILLS, 1964) ne supprime pas totalement le phénomène de la diurèse saline isotonique, bien qu'elle diminue souvent l'efficacité du cycle de réglage. D'autre part, une diurèse saline isotonique a été observée même dans le rein isolé du chien, lorsqu'une perfusion d'une solution isotonique de NaCl a été ajoutée à la perfusion sanguine (MILLS et coll., 1961; DE WARDENER et coll., 1961; MILLS, 1964). Si le phénomène diurétique observé dans ces circonstances est vraiment comparable à la diurèse saline isotonique de l'animal intact, ce résultat soulève la possibilité que l'élément senseur pourrait être localisé dans les reins eux-mêmes. Si cette hypothèse se trouvait confirmée par des études ultérieures, elle serait quelque peu difficile à concilier avec l'hypothèse d'un médiateur qu'on retrouverait dans la circulation sanguine périphérique.

Si l'élément senseur enregistrant l'expansion extracellulaire à la suite de surcharges isotoniques se trouve dans le rein, et s'il a besoin d'un médiateur, on serait évidemment tenté de penser à un rôle du système rénine-angiotensine. L'angiotensine possède chez le rat un effet natriurétique et diurétique marqué en diurèse saline aussi bien qu'en diurèse aqueuse (PETERS, 1963b, 1964b). Il est cependant improbable que la rénine ou l'angiotensine soient les médiateurs entre l'élément senseur et les tubules rénaux. A la suite de procédés qui réduisent presque à néant l'activité réninique d'un rein de rat, ce rein conserve toute sa capacité de produire une diurèse saline isotonique (PETERS et coll. 1964): on constate même une légère augmentation du débit urinaire et de l'excrétion de sodium par rapport à un rein normal. Cette observation serait encore compatible avec l'hypothèse d'une fonction transmetteuse de l'angiotensine, si on suppose que de très petites activités réniniques seraient suffisantes pour libérer les quantités suffisantes d'angiotensine: en effet, les reins de rats appauvris en rénine renferment encore de faibles activités que l'on peut isoler par des procédés de purification chimique (G. SCHAECHTELIN: information personnelle). Une observation en contradiction avec un rôle de transmetteur possible de l'angiotensine est cependant l'absence de l'effet natriurétique et diurétique de ce peptide dans

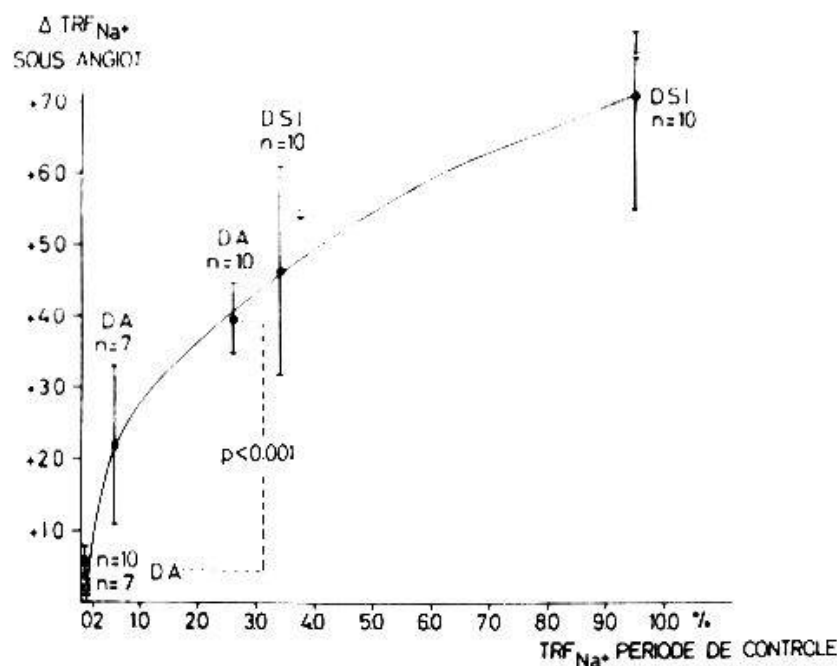


Fig. 10. Effets natriurétiques de l'angiotensine chez le rat normal non anesthésié en diurèse aqueuse (D.A.) ou saline isotonique (D.S.I.). - Les effets natriurétiques sont exprimés comme augmentation de la fraction du sodium filtré échappant à la réabsorption tubulaire (TRF_{Na^+}) par rapport aux périodes de contrôle précédant l'administration d'angiotensine. Ils sont représentés en fonction des (TRF_{Na^+}) des périodes de contrôle. Les points correspondent aux moyennes de groupes expérimentaux de 10 rats, les crochets indiquent les erreurs moyennes des moyennes (SE).

un type de rein appauvri en rénine malgré la présence d'une diurèse saline marquée (PETERS, 1965). D'autre part, l'angiotensine ne semble point posséder d'effet diurétique chez le rat déshydraté et n'a qu'un faible effet chez le rat non surchargé en eau ou en solution isotonique. Son effet diurétique dépend de la présence d'une certaine expansion de l'espace extracellulaire (REGOLI et coll., 1966). Cependant, même en présence d'une expansion de l'espace extracellulaire, l'angiotensine n'est diurétique que si une diurèse saline isotonique, c'est-à-dire une diminution de la réabsorption tubulaire de sodium par rapport à l'état normal, précède son administration. En comparant l'effet natriurétique de l'angiotensine en diurèse saline isotonique et en diurèse aqueuse (Fig. 10), on voit que le rapport entre l'effet natriurétique du peptide et la natriurèse avant son application ne peut pas être décrit par une équation de régression linéaire, mais peut-être par une fonction plus complexe. L'angiotensine semble donc faciliter, soit la transmission de l'information de l'élément senseur vers l'élément d'asservissement, soit encore la capacité de perception de l'élément d'asservissement pour cette information, mais ne semble pas être le « médiateur » de la diurèse saline isotonique.

Diurèse aqueuse

La diurèse aqueuse est l'excrétion de quantités élevées d'urine hypotonique à la suite d'une surcharge hypotonique. Le système de réglage responsable

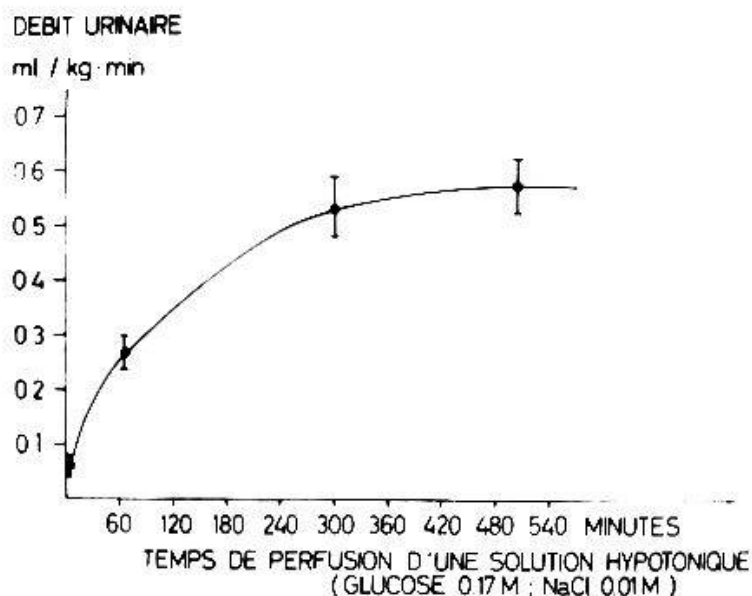


Fig. 11. L'évolution temporelle des débits urinaires sous perfusion continue d'une solution hypotonique (glucose 0,5% + NaCl 0,1%). - Résultats de plusieurs expériences comportant des groupes expérimentaux de 10 à 30 rats. Les points et les crochets ont la même signification que dans les figures précédentes. Ce tracé doit être comparé à la Fig. 5 (perfusion d'une solution isotonique).

de la diurèse aqueuse et plus généralement du maintien d'une osmolarité constante du liquide extracellulaire en face d'hyperdilutions aussi bien que d'hyperconcentrations imposées est bien connu depuis les travaux classiques de VERNEY (1926, 1929, 1946, 1947, 1948). La déviation de l'homéostasie qui suit l'introduction d'une solution hypotonique est une chute de l'osmolarité plasmatique. Cette chute est perçue par un senseur localisé dans le système supraoptico-hypophysaire. L'hypoosmolarité arrête la sécrétion de vasopressine: en l'absence de vasopressine, la branche ascendante de l'anse de Henlé, le tube distal et les tubes collecteurs deviennent quelque peu moins perméables à l'eau. Ceci permet la réabsorption d'une fraction du sodium présent sans la quantité d'eau qui l'accompagnerait en présence de vasopressine. Cette réabsorption de sodium, à son tour, crée «l'eau libre» qui dilue l'urine.

L'efficacité maximale de ce système de réglage, dont le signal réinjecté est l'excrétion d'une certaine quantité d'eau libre, est cependant limitée par deux facteurs: par la quantité de sodium réabsorbé dans les segments du néphron capables de produire de l'eau libre et le degré d'imperméabilité à l'eau de ces segments en l'absence de vasopressine. Ainsi chez le rat, l'excrétion maximale d'eau libre qu'on peut obtenir en augmentant les surcharges orales ou intraveineuses se situe autour de 0,8 ml/kg min; ce volume est égal à 8% de la filtration glomérulaire mesurée en même temps. Lorsqu'une surcharge continue dépasse ce volume, le mécanisme de réglage esquissé est débordé.

En outre, la diurèse aqueuse, à l'encontre de la diurèse saline isotonique, est un phénomène «sensible» à toutes sortes de facteurs nocifs ou perturbateurs qui arrêtent la diurèse aqueuse en provoquant une sécrétion «inappro-

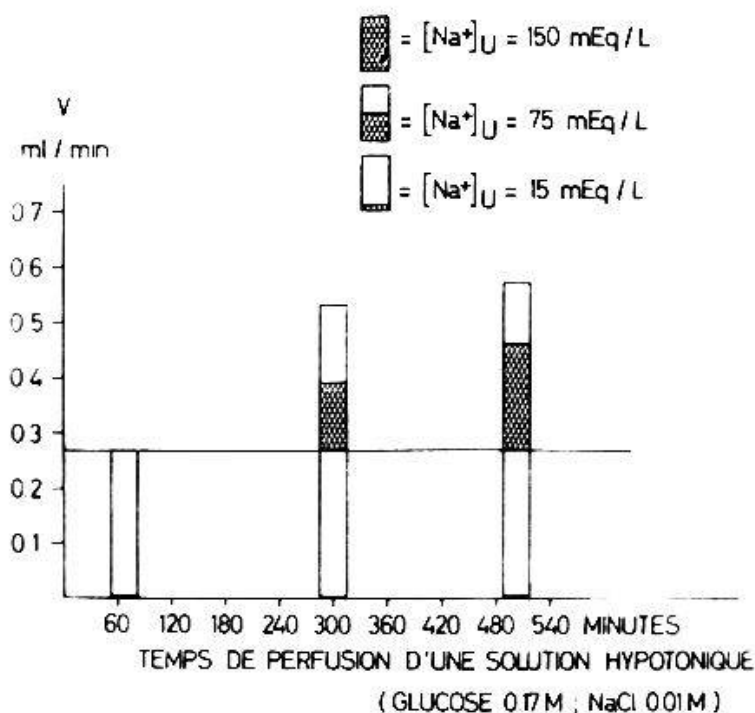


Fig. 12. Débit urinaire et concentration urinaire de sodium au cours d'une surcharge hypotonique continue. Les valeurs représentent des moyennes. Les $[Na^+]_U$ urinaires sont indiquées de façon telle qu'un champ entièrement carrelé correspondrait à 150 mEq/l (isotonicité). Après la 240^e minute de la perfusion le débit urinaire est arbitrairement divisé en «débit à l'origine» et «débit supplémentaire». Cette représentation est destinée à montrer que le débit supplémentaire au cours d'une surcharge prolongée se rapproche de plus en plus de l'isotonicité (voir texte). - Mêmes groupes de rats et mêmes nombres expérimentaux qu'aux Fig. 10 et 11.

précise» de vasopressine. L'élément senseur du cycle est donc trop sensible aux «bruits»; sa sensibilité spécifique au signal «approprié» n'est pas suffisamment élevée par rapport à sa sensibilité aux bruits.

Qu'arrive-t-il si le système de réglage responsable de la diurèse aqueuse ordinaire est débordé? L'augmentation de la filtration glomérulaire plus prononcée lors d'une surcharge hypotonique que lors d'une surcharge isotonique (PETERS, 1959a; BONJOUR, 1966) n'est pas assez grande pour assurer une élimination complète. On observe d'abord une chute rapide de l'osmolarité plasmatique qui, même après 7 heures, n'atteint pas de nouvelles valeurs stables (Fig. 8); en même temps, le poids des animaux augmente. Les deux changements commencent à se manifester dès le début d'une perfusion hypotonique intraveineuse, à raison d'environ 0.9 ml/kg min. Le débit urinaire lors d'une telle perfusion hypotonique monte bien plus lentement qu'à la suite d'une perfusion saline isotonique (Fig. 11). Le mécanisme de réglage de la diurèse aqueuse qui intervient après le débordement du réglage post-hypophysaire, est donc visiblement moins efficace que celui de la diurèse saline isotonique.

Avec l'augmentation progressive du débit urinaire sous perfusion hypotonique, on observe une augmentation de plus en plus marquée de la concentration de sodium urinaire. Bien que l'urine continue à être hypotonique,

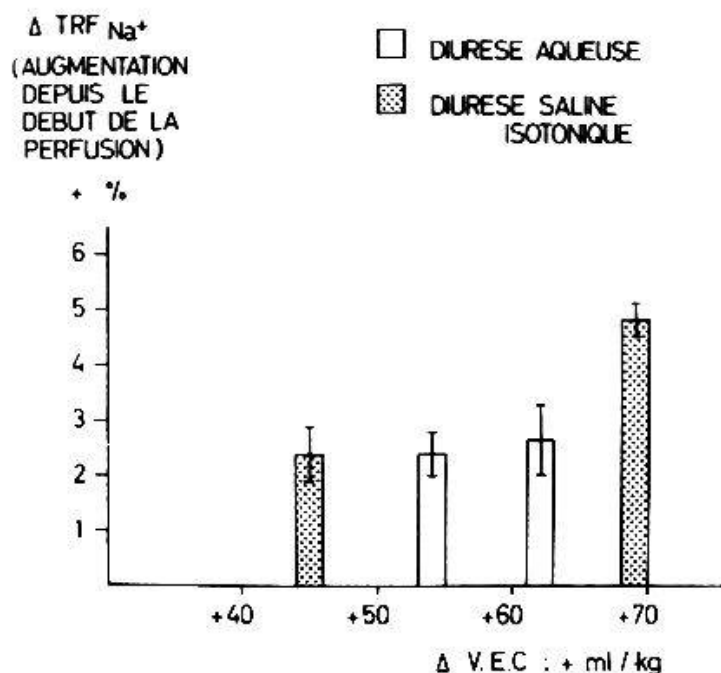


Fig. 13. Diminution de la réabsorption tubulaire de sodium sous l'influence de perfusions intraveineuses hypo- ou isotoniques chez des rats normaux. – La diminution de la réabsorption de sodium est exprimée par l'augmentation de la fraction du sodium filtré échappant à la réabsorption tubulaire (TRF_{Na^+}) depuis le début de la perfusion. Les changements de la réabsorption de sodium sont représentés en fonction des augmentations du volume extracellulaire calculées à partir des prises de poids mesurées. Les colonnes striées désignent des expériences en diurèse saline isotonique, les colonnes blanches des expériences en diurèse aqueuse.

la clearance de l'eau libre n'augmente plus d'une façon marquée: l'urine supplémentaire excrétée devient de plus en plus isotonique (Fig. 12). Malgré l'augmentation du volume urinaire le poids des animaux continue à augmenter, leur osmolarité plasmatique continue à diminuer: au bout de quelques heures, les perfusions hypotoniques entraînent souvent la mort des animaux.

Le second système de protection contre l'inondation hypotonique est donc peu efficace et en outre, mal adapté à sa besogne, puisqu'en face d'une hypotonie croissante des liquides de l'organisme, l'urine excrétée devient de moins en moins hypotonique.

Ces constatations soulèvent le soupçon qu'en fait il n'existe pas de second système de réglage qui pourrait se substituer au système post-hypophysaire, lorsque celui-ci est débordé. Comme nous l'avons déjà mentionné, une surcharge hypotonique se distribue dans les compartiments intra- et extracellulaire. Par conséquent, elle entraîne aussi une expansion de l'espace extracellulaire, bien que celle-ci soit moindre par rapport à la prise de poids que l'expansion observée à la suite de surcharges isotoniques. Or, l'expansion de l'espace extracellulaire, à son tour, doit entraîner le phénomène de la diurèse saline isotonique, dont la première manifestation rénale est une diminution de la réabsorption de sodium. Si on met en relation la fraction du sodium filtré échappant à la réabsorption tubulaire e diurèse saline iso-

tonique et en diurèse aqueuse avec l'expansion de l'espace extracellulaire calculée à partir des prises de poids dans les deux conditions, on voit que l'effet natriurétique d'une même expansion de l'espace extracellulaire est presque le même en diurèse aqueuse et en diurèse saline isotonique (Fig. 13). L'écart entre les valeurs observées dans les deux conditions reflète probablement l'intervention du système de réglage hypophysaire spécifique de la diurèse aqueuse.

L'adaptation compensatrice des fonctions rénales après des néphrectomies partielles

L'excision d'un rein chez l'homme ou chez le rat est suivie d'une augmentation lente de la filtration glomérulaire du rein survivant: celle-ci atteint 70 à 85% de la filtration glomérulaire initiale des deux reins au bout de 3 à 4 semaines. Les mécanismes d'excrétion d'eau et de sel doivent cependant se normaliser bien plus tôt car aucun dérangement hydrominéral notable n'est observé chez l'homme ou chez l'animal uninephrectomisé, qui en toute probabilité continue à consommer autant d'eau et de sel qu'avant la néphrectomie. Avant l'augmentation «compensatrice» de la filtration glomérulaire doivent donc intervenir des changements de la réabsorption tubulaire de sel et d'eau qui facilitent l'excrétion de surcharges. Ces changements ont été mis en évidence chez le rat, par des surcharges orales d'eau ou de solution hypotonique trois jours après une néphrectomie unilatérale (BRUNNER et coll., 1958c, PETERS, 1959d). L'adaptation compensatrice des fonctions rénales du rat se manifeste cependant bien plus tôt: chez des animaux recevant des perfusions intraveineuses d'environ 0,9 ml/kg · min de solution isotonique de NaCl, il a été montré que l'adaptation compensatrice commence 30 minutes après l'excision d'un rein ou la ligature d'un uretère; trois heures après la perte de la fonction excrétoire d'un rein, l'autre rein excrète autant d'eau et de sel que les deux reins d'animaux normaux surchargés de la même manière (PETERS, 1963a). A la suite de la même surcharge, on observe donc une élévation de la fraction non réabsorbée du sodium filtré bien plus considérable chez le rat uninephrectomisé.

Deux systèmes de réglage différents pourraient être invoqués pour expliquer ce phénomène d'adaptation compensatrice. Ainsi, il serait possible que l'adaptation compensatrice soit due au fonctionnement du système de réglage de la diurèse aqueuse ou de la diurèse saline isotonique de l'animal normal. Si ces systèmes, à la suite de la perte des fonctions d'un rein ne changent pas entièrement leurs caractéristiques, la perte de la moitié de l'élément d'asservissement rénal devrait être compensée par un doublement de la quantité de signaux qui lui sont transmis par le senseur. Comme l'élément sensible est censé répondre en fonction de la déviation, il faudrait supposer que pour une même quantité de signaux réinjectés, c'est-à-dire pour une même excrétion d'eau ou de sel, la déviation initiale soit double ou au moins considérablement augmentée. S'il en était ainsi, une même

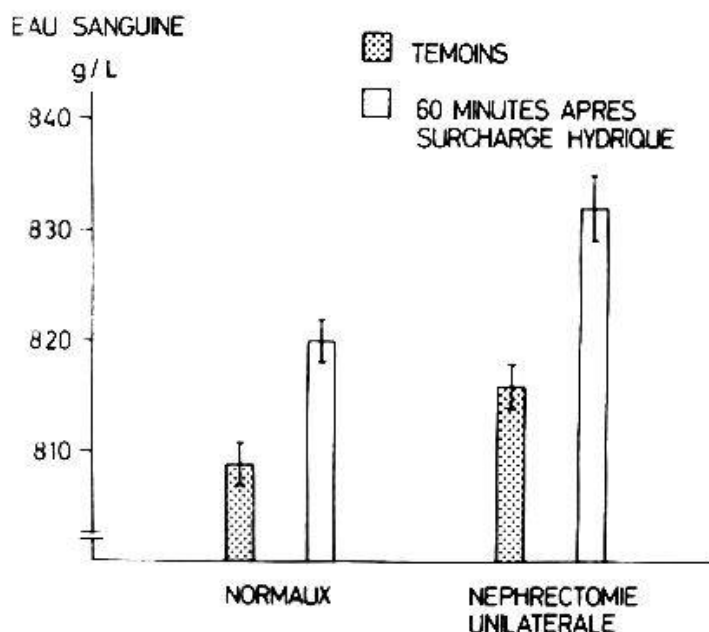


Fig. 14. Hémodilution à la suite d'une surcharge d'eau orale conduisant à un débit urinaire analogue chez des rats normaux et trois jours après une néphrectomie unilatérale. — Groupes de 8 à 16 rats. Les hémodilutions sont exprimées par le contenu en eau du sang total. Valeurs de H. BRUNNER et coll. (1958 a, b).

excrétion serait achevée au prix d'une plus grande expansion de l'espace extracellulaire, ou bien d'une plus grande dilution du liquide extracellulaire et du plasma dans le cas de la diurèse aqueuse.

Il est possible qu'une telle modification joue un rôle dans l'adaptation compensatrice de la diurèse aqueuse. Trois jours après une néphrectomie unilatérale, on constate en effet qu'une même diurèse aqueuse à la suite d'une même surcharge aqueuse orale est accompagnée d'une hémodilution beaucoup plus marquée que chez l'animal intact (Fig. 14).

Pour la diurèse saline isotonique, nous ne disposons pas encore de valeurs de l'expansion de l'espace extracellulaire nécessaire pour assurer l'adaptation compensatrice de l'excrétion d'eau et de sel. Dans les expériences déjà citées, il a cependant été noté que la chute de l'hématocrite comme expression de l'expansion du volume plasmatique n'était pas plus prononcée chez les animaux uninephrectomisés que chez des rats intacts à diurèse saline isotonique comparable (PETERS, 1963a). Un second système de réglage semble donc intervenir.

Ce second système de réglage qui pourrait être en rapport avec celui responsable de l'hypertrophie compensatrice ultérieure est encore totalement inconnu. La déviation qu'il entraîne doit être une conséquence de la perte de la fonction excrétoire d'un rein, puisque l'adaptation compensatrice de la diurèse saline isotonique peut être déclenchée de la même façon par la néphrectomie unilatérale qui élimine les fonctions excrétoires et les fonctions endocriniennes éventuelles, aussi bien que par la ligature d'un uretère qui, au moins pendant les premières 24 heures, ne devrait pas avoir d'influence sur des effets endocriniens éventuels du rein, tout en supprimant la fonction

excrétoire. Le genre de déviation responsable de l'adaptation compensatrice est également inconnu: en vue de l'apparition rapide de ce phénomène après la néphrectomie unilatérale, il est improbable que cette déviation soit la rétention d'une substance quelconque normalement excrétée par les reins. Aucune hypothèse n'est permise à l'heure actuelle sur le fonctionnement et la localisation de l'élément senseur d'un tel cycle de réglage.

Résumé

L'intervention rénale dans les cycles de réglage, destinés à assurer la constance de la composition ionique et du volume total des compartiments liquidiens de l'organisme, consiste dans la production de signaux réinjectés négatifs qui tentent à diminuer toute déviation imposée par l'introduction de substances dissoutes ou de solvant dans l'organisme. En langage cybernétique, la fonction rénale est celle d'un élément d'asservissement. Cet élément d'asservissement est capable de produire deux types de réponse avec ou sans modification de son facteur d'«amplification» B qui est identique à la clearance rénale des substances considérées. Les cycles de réglage se servant de la fonction excrétoire des reins paraissent incapables d'assurer des réglages du type intégrateur.

Trois systèmes de réglage apparemment partiellement ou totalement indépendants de fonctions endocriniennes connues sont discutés.

La diurèse saline isotonique, phénomène plus facilement déclenché chez le rat que chez le chien ou chez l'homme représente le signal réinjecté destiné à maintenir constant le volume du compartiment extracellulaire. La déviation qui le déclenche est probablement l'expansion de l'espace extracellulaire. La localisation de l'élément sensible n'est pas connue avec exactitude: il pourrait être localisé dans les reins à proximité de l'élément d'asservissement. La transmission de l'information reçue par le senseur à l'élément d'asservissement rénal pourrait être effectuée par un facteur diurétique endogène. La réponse rénale consiste en une diminution de la réabsorption proximale de sodium. Le caractère proportionnel du système de réglage se manifeste par l'incapacité de l'organisme de rétablir un volume extracellulaire normal en face d'une surcharge isotonique continue suffisamment grande. — *La diurèse aqueuse* suivant des surcharges hypotoniques d'un volume petit ou moyen est assurée par un système de réglage bien connu, dont l'élément sensible est le système supraoptico-hypophysaire qui enregistre des déviations de l'osmolarité extracellulaire et transmet son information par un arrêt ou par une augmentation de la sécrétion de vasopressine. En vue du mécanisme d'action rénal connu de la vasopressine, la capacité de ce système de réponse est limitée par la quantité de sodium disponible pour la réabsorption dans les segments du néphron responsables de la dilution urinaire, aussi bien que par le degré d'imperméabilité de ces segments à l'eau. Le dépassement des limites de fonctionnement de ce système de réglage est suivi d'hémodilution et de rétentions liquidiennes marquées. Finalement, le débit uri-

naire augmente par l'entrée en jeu du mécanisme de réglage de la diurèse saline isotonique. – *L'adaptation compensatrice* est l'augmentation de l'excrétion d'eau et d'électrolytes par le rein survivant après une uninephrectomie unilatérale, ou l'élimination fonctionnelle d'un rein. Elle pourrait être due au fonctionnement des mécanismes de réglage «normaux» de la diurèse saline isotonique et de la diurèse aqueuse. Il semble cependant plus probable qu'elle soit sous la domination d'un système de contrôle encore inconnu.

Zusammenfassung

Die Beteiligung der Nieren an den Reglersystemen zur Konstanterhaltung der Ionenkonzentration und des Gesamtvolumens der verschiedenen Flüssigkeitsräume des Organismus besteht in der Aussendung von negativen Feedback-Signalen, die Abweichungen durch Zufuhr oder Eindringen von gelösten Substanzen oder von Wasser in den Organismus abfangen. Die Rolle der Nieren in den Reglerkreisen ist die eines Feedback-Transducers. Der renale Feedback-Transducer hat zwei Reaktionsmöglichkeiten: sein Verstärkungsfaktor B , der logisch und numerisch mit der renalen Clearance einer Substanz übereinstimmt, kann entweder konstant bleiben oder sich in Abhängigkeit von Plasmakonzentrationen verändern. Die Nieren können aber nicht als Integrativregler funktionieren. Drei von bekannten endokrinen Funktionen unabhängige Reglerkreise mit renaler Beteiligung werden besprochen.

Die isotonische Salzdiurese, die sich leichter bei Ratten als bei Hunden und Menschen auslösen läßt, ist ein Feedback-Signal zur Konstanterhaltung des Extracellulärvolumens. Nach Einführung von isotonischen Salzlösungen wird sie durch Ausdehnung des Extracellulär-raums ausgelöst. Die Lage des «Fühlers» des Systems im Organismus ist nicht sicher bekannt: der Fühler könnte in den Nieren in der Nähe des Feedback-Transducers liegen. Die Verbindung zwischen Fühler und Feedback-Transducer wird vielleicht durch die Produktion eines humoralen natriuretischen Faktors hergestellt. Die Nieren reagieren durch eine Herabsetzung der Natriumrückresorption aus den proximalen Tubuli. Die «proportionale» Funktion des Reglersystems zeigt sich in der Unfähigkeit des Organismus, bei rascher Zufuhr von isotonischen Salzlösungen ein normales Extracellulärvolumen aufrechtzuerhalten. – *Die Wasserdiurese* nach kleinen und mittleren Wasserbelastungen hängt von einem wohlbekannten Reglersystem ab, dessen Fühler im supra-optico-hypophysären System liegt und Veränderungen der Osmolarität der Extracellulärflüssigkeit perzipiert. Sein Ausgangssignal sind Steigerungen oder Senkungen der Vasopressinsekretion. Die Reaktionsfähigkeit des Systems ist im Hinblick auf den bekannten Mechanismus der Vasopressinwirkung auf die Nieren einerseits durch die zur Rückresorption in den verdünnenden Nephronabschnitten bereitstehende Natriummenge und andererseits durch die nach Ausfall der Vasopressinsekretion übrigbleibende Wasserpermeabilität der verdünnenden Nephronabschnitte begrenzt. Bei Über-

schreitung der Regelkapazität des Systems treten schnell Hämodilution und Flüssigkeitsretention auf. Schließlich nimmt das Harnvolumen pro Zeiteinheit durch eine paradoxe zusätzliche isotonische Salzdiurese zu. – Unter *kompensatorischer Adaptation* der Nierenfunktion versteht man die Zunahme der Ausscheidung von Salz und Wasser durch die übrigbleibende Niere nach einseitiger Nephrektomie oder funktioneller Ausschaltung einer Niere, die vor der kompensatorischen Zunahme der glomerulären Filtration auftritt. Die kompensatorische Adaptation könnte durch das Funktionieren der normalen Reglersysteme der isotonischen Salzdiurese und Wasserdiurese erklärt werden. Wahrscheinlich beruht sie aber auf der Existenz eines weiteren noch sehr wenig bekannten Kontrollsystems.

Riassunto

La partecipazione del rene ai sistemi di regolazione che mantengono costanti la composizione ionica ed il volume dei compartimenti liquidi dell'organismo, si esplica attraverso l'emissione di segnali «feed-back» negativi, che cercano di contenere le modificazioni indotte dalla introduzione di soluti o di solventi. In termini di cibernetica la funzione renale è quella di un elemento d'asservimento. Questo elemento è capace di produrre due tipi di risposta: la prima risposta è lineare e si manifesta senza modificazione del fattore d'amplificazione B. La seconda, nella quale il fattore B varia in funzione della deviazione («signal of error»), è una risposta non lineare. Il fattore B s'identifica con la clearance renale di una sostanza contenuta nel plasma. I sistemi omeostatici che fanno uso della funzione escretoria del rene sarebbero incapaci di assicurare una regolazione di tipo integrativo. Vengono discussi tre sistemi di regolazione che sembrano parzialmente o totalmente indipendenti da funzioni endocrine note. – *La diuresi salina isotonica*, un fenomeno più facilmente inducibile nel ratto che nel cane e nell'uomo, rappresenta il segnale «feed-back» destinato a mantenere costante il volume del compartimento extracellulare. La deviazione che evoca il segnale è l'espansione del volume extracellulare. Non si conosce con esattezza dove sia localizzato l'elemento sensibile («error sensing device»): potrebbe essere localizzato nel rene in vicinanza dell'elemento di asservimento. La informazione captata dall'elemento sensibile potrebbe essere trasmessa all'elemento di asservimento tramite un fattore diuretico endogeno. La risposta renale consiste nella diminuzione del riassorbimento del sodio nel tubulo prossimale. La incapacità dell'organismo a mantenere costante il volume extracellulare, qualora venga perfusa in continuazione una quantità sufficientemente abbondante di soluzione salina isotonica, indica che il sistema di regolazione è di tipo proporzionale e non integrativo. L'eliminazione di urine ipotoniche, comunemente chiamata *diuresi acquosa*, che fa seguito alla perfusione continua di un piccolo o medio volume di liquido ipotonico è assicurata da un sistema di regolazione ben noto, il cui elemento sensibile risiede a livello del sistema sopraottico-ipofisario. Tale sistema è

capace di percepire le modificazioni dell'osmolarità extracellulare e trasmette le proprie informazioni mediante l'arresto o l'aumento della secrezione di vasopressina. Tenuto conto del meccanismo d'azione renale della vasopressina, la capacità del sistema effettore è limitata 1. dalla quantità di sodio disponibile per il riassorbimento a livello dei segmenti del nefrone che sono responsabili della diluizione urinaria, 2. dal grado di impermeabilità di tali segmenti all'acqua in assenza di vasopressina. Qualora i limiti di funzionamento di questo sistema di regolazione vengano oltrepassati si ottiene una emodiluizione ed una forte ritenzione di liquido. Infine, il volume urinario aumenta in seguito all'entrata in azione del meccanismo di regolazione della diuresi salina isotonica. *L'adattamento compensatorio* di un rene unico dopo nefrectomia o eliminazione funzionale dell'altro rene consiste nell'aumentare l'escrezione di acqua e di elettroliti prima che la filtrazione glomerulare aumenti. Tale adattamento potrebbe essere dovuto alla messa in azione dei meccanismi di regolazione «normali» della diuresi salina isotonica e della diuresi acquosa. Sembra tuttavia più probabile che esso si trovi sotto l'influenza di un sistema di controllo ancora sconosciuto.

Summary

Many excretory functions of the kidney participate in the control of the normal ionic composition and of the volume of the different compartments of body water. The role of the kidneys in these control systems is that of a feedback transducer. The signal actually fed back is the renal excretion of either solutes or water. The renal feedback transducer is capable of two types of response: its factor B which is identical with a renal clearance may remain constant, or may vary as a function of the concentration of a substance in the plasma. The kidneys thus participate in simple or in proportional control systems, but are unable to function as integral control devices.

Three control systems are discussed. None of them depends on known endocrine functions.

Isotonic saline diuresis which is elicited more readily in the rat than in the dog or in man, is equivalent to a signal fed back in a servo system designed to maintain a constant volume of isotonic fluid in the extracellular compartment. The error signal responsible for isotonic saline diuresis appears to be an expansion of the extracellular space. The location of the error sensing device is not definitely known: it could be located in the kidneys in the vicinity of the feedback transducer. The output signal of the error-sensing device which modifies the function of the feedback transducer could be a humoral natriuretic substance, while the signal fed back is primarily a depression of proximal tubular sodium reabsorption. The proportional type of control by this servo system is responsible for the inability of the body to maintain a normal size of the extracellular compartment, when isotonic solutions are infused rapidly. – *Water diuresis* following small or medium water loads is a signal fed back by a well known control system. The error-

sensing device of the system is located in some part of the supraoptico-pituitary system: it responds to changes in extracellular osmolarity while its output signal is an increased or a decreased secretion of vasopressin. The range of control by this system is limited by the mechanism of its renal action; i.e. the amount of sodium available for reabsorption in the diluting segments of the nephron, and the water permeability of the walls of these sites in the absence of vasopressin. When the range of the control system is exceeded, plasma osmolarity falls and hypotonic fluid is retained. This retention entails an expansion of the extracellular as well as of the intracellular compartments. Expansion of the extracellular compartment in turn appears to cause a paradoxical isotonic diuresis superimposed on the water diuresis. — *Compensatory adaptation* of renal functions is an increase in renal water and salt excretion from the remaining kidney after unilateral nephrectomy or functional elimination of one kidney. It occurs earlier than any compensatory elevation of GFR. Compensatory adaptation could be due to a wide range of response of the normal control mechanism responsible for isotonic saline diuresis, or for water diuresis. It appears, however, to be due to the presence of another as yet ill understood control system.

Je remercie Mme F. ROCH-RAMEL et M. le Prof. A. ROCH d'avoir bien voulu lire, critiquer et corriger ce manuscrit. Je remercie en outre M. D. REGOLI de la traduction italienne du résumé et Mlle C. SCHWENTER de l'exécution soignée des graphiques.

- BONJOUR J.-PH.: Débit urinaire et filtration glomérulaire chez le rat normal et sur-rénalectomisé. *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 24, 24-44 (1966).
- BRUNNER H., KUSCHINSKY G. et PETERS G.: Ausscheidung und Verteilung von Wasser und Mineralien nach oralen Gaben von physiologischer NaCl-Lösung bei der Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* 233, 39-56 (1958a).
- BRUNNER H., KUSCHINSKY G. et PETERS G.: Die Verteilung von Wasser, Natrium und Kalium im Organismus der Ratte nach einer großen oralen Wassergabe. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* 233, 18-38 (1958b).
- BRUNNER H., KUSCHINSKY G. et PETERS G.: Die Wasserdiurese und ihre Begrenzung nach ein- oder mehrmaliger oraler Gabe von Wasser bei der Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* 233, 1-18 (1958c).
- CORTNEY M. A., MYLLE M., LASSITER W. E. et GOTTSCHALK C. W.: Renal tubular transport of water, solute and PAH in rats loaded with isotonic saline. *Amer. J. Physiol.* 209, 1199-1205 (1965).
- DE WARDENER H. E., MILLS I. M., CLAPHAM W. F. et HAYTER C. J.: Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin. Sci.* 21, 249-258 (1961).
- GIEBISCH G., KLOSE R. M. et WINDHAGER E. E.: Micropuncture study of hypertonic sodium-chloride loading in the rat. *Amer. J. Physiol.* 206, 669-679 (1964).
- GOLDMANN S.: Cybernetic aspects of homeostasis, in: COMAR C. L. et BRONNER F. (Eds.): *Mineral metabolism, an advanced treatise*, Vol. 1, Part A., p. 61-100. Academic Press, New York 1960.
- JOHNSON C. I. et DAVIS J. O. Evidence from cross circulation studies for a humoral mechanism in the natriuresis of saline loading. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 121, 1058-1063 (1966).
- LASSITER W. E., MYLLE M. M. et GOTTSCHALK C. W.: Net transtubular movement of water and urea in saline diuresis. *Amer. J. Physiol.* 206, 669-679 (1964).

- LICHARDUS B. et PEARCE J. W.: Evidence for a humoral natriuretic factor released by blood volume expansion. *Nature (Lond.)* 209, 407-409 (1966).
- MALNIC G., KLOSE R. M. et GIEBISCH G.: Micropuncture study of distal tubular potassium and sodium transport in the rat nephron. *Amer. J. Physiol.* 211, 529-547 (1966a).
- MALNIC T., KLOSE R. M. et GIEBISCH G.: Microperfusion study of distal tubular potassium and sodium transfer in the rat kidney. *Amer. J. Physiol.* 211, 548-559 (1966b).
- MILLS I. M.: The extra-adrenal hormonal control of sodium, in: DE GRAEFF J. et LEIJNSE B. (Eds.): *Water and electrolyte metabolism II (West European Symposia on Clinical Chemistry, Vol. 3)*, p. 105-114. Elsevier, Amsterdam 1964.
- MILLS I. M., DE WARDENER E., HAYTER C. J. et CLAPMAN W. F.: Studies on the afferent mechanism of the sodium chloride diuresis which follows intravenous saline in the dog. *Clin. Sci.* 21, 259-264 (1961).
- PETERS G.: Compensatory adaptation of renal functions in the unanesthetized rat. *Amer. Physiol.* 205, 1042-1048 (1963a).
- PETERS G.: Glomerulär Clearancen, p-Aminohippursäure-Clearance und Diurese bei verschiedenen Diureseformen der nicht narkotisierten Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* 235, 113-142 (1959a).
- PETERS G.: Der Einfluß von Nebennierenrindenhormonen auf die renale Wasser- und Elektrolytausscheidung bei adrenaletomierten und normalen Ratten nach Gabe von Wasser oder isotonischer NaCl-Lösung und im Durst. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* 235, 155-184 (1959b).
- PETERS G.: Die renale Elektrolytausscheidung normaler und adrenaletomierter Ratten nach intravenösen Salzinjektionen und ihre Beeinflussung durch Corticosteroide. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 235, 185-195 (1959c).
- PETERS G.: Effects of val₅-angiotensin II-amide and of hydrochlorothiazide on the kidneys of renal hypertensive rats. *Nephron* 2, 95-106 (1965).
- PETERS G.: Renal tubular effect of val₅-angiotensin II amide in rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 112, 771-775 (1963b).
- PETERS G.: Etude de l'effet natriurétique de l'angiotensine chez le rat. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 22, C34-C35 (1964b).
- PETERS G.: Der Einfluß partieller Adrenaletomien auf Wasserdiurese und endogene Kreatinin-Clearance bei einseitig nephrektomierten Ratten. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* 235, 143-154 (1959).
- PETERS G., BRUNNER H. et GROSS F.: Isotonic saline diuresis and urinary concentrating ability in renal hypertensive rats. *Nephron* 1, 295-309 (1964).
- REGOLI D., BONJOUR J.-PH. et PETERS G.: Rapport entre la surcharge hydrosaline et l'effet natriurétique de l'angiotensine chez le rat. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 24, C 110-C 113 (1966).
- ROCH-RAMEL F. and PETERS G.: Intrarenal urea and electrolyte concentrations as influenced by water diuresis and by hydrochlorothiazide. *Europ. J. Pharmacol.* 1, 124-139 (1967).
- VERNEY E. B.: The secretion of pituitrin in mammals, as shown by perfusion of the isolated kidney in the dog. *Proc. roy. Soc., Ser. B* 99, 487-501 (1926).
- VERNEY E. B.: Polyuria I: Polyuria associated with pituitary dysfunction. *Lancet* 1929/I: 539-543.
- VERNEY E. B.: Absorption and excretion of water: antidiuretic hormone. *Lancet* 1946/II: 739-742, 781-785.
- VERNEY E. B.: The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. roy. Soc. Ser. B* 135: 25-39, (1947).
- VERNEY E. B.: Agents determining and influencing the functions of the pars nervosa of the pituitary. *Brit. med. J.* 1948/II: 119-123.

Adresse de l'auteur: Prof. G. Peters, Institut de Pharmacologie, 21, rue du Bugnon, 1000 Lausanne