

POTENZIERUNG DER ADENOSINWIRKUNG AM HERZEN DURCH INOSIN

K. PFLEGER, E. SEIFEN und H. SCHÖNDORF

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar

(Received 2 July 1968; accepted 24 July 1968)

Abstract—In guinea-pigs, inosine potentiated, *in vitro* as well as *in vivo*, the negative chronotropic and negative dromotropic action on the heart of adenosine. When administered simultaneously with inosine, adenosine showed *in vivo* a 6-fold increase of its cardiac action, and a 3-fold increase *in vitro*. 57% of ^{14}C -adenosine administered i.v., was taken up by the lungs within 30 sec. Inosine reduced this uptake into the lungs and into other organs. This resulted in an increase in the adenosine concentration of the arterial blood. In the presence of inosine, the ^{14}C -adenosine concentration of arterial blood was increased 8-fold. About 50% of ^{14}C -adenosine incubated with guinea-pig blood was deaminated to ^{14}C -aniline after 60 sec. An estimate of the rate of deamination as compared with the rate of uptake suggested that more than 90 per cent of the adenosine administered was taken up by the organs, whereas the erythrocytes played only a minor role in the inactivation of adenosine.

DIE PHARMAKOLOGISCHEN Wirkungen des Adenosins sind seit den Untersuchungen von Drury und Szent-Györgyi¹ bekannt. Relativ geringe Adenosindosen erhöhen die Coronardurchblutung. 30–100 Mal höhere Dosen verlangsamen die Herzfrequenz bis zum totalen Überleitungsblock. Diese Wirkungen sind aber so flüchtig, daß Adenosin keinen Eingang in die Therapie gefunden hat. Für die kurze Dauer der Wirkung wird die schnelle Desaminierung zu Inosin verantwortlich gemacht.^{2–4}

Bei Routineprüfungen von Inosin auf Verunreinigung mit Adenosin, die mit Hilfe der Herzfrequenzverlangsamung am Meerschweinchen getestet wurde, ergab sich, daß bei gleichzeitiger oder vorheriger Verabreichung von Inosin, Adenosin die Herzstätigkeit bereits in Dosen beeinflusst, die sonst noch keine Wirkung zeigen. Dieser potenzierende Effekt des Inosins wird in der vorliegenden Arbeit analysiert.

METHODEN

1. Untersuchung der Dosiswirkungsbeziehung von Adenosin und Inosin am Meerschweinchenherzen *in situ*

Männliche und weibliche Meerschweinchen von 500–700 g Gewicht wurden in Nembutalnarkose (60 mg/kg i.p.) über eine Trachealkanüle mit der Atempumpe nach STARLING künstlich beatmet. In physiologischer NaCl-Lösung gelöstes Adenosin bzw. Adenosin plus Inosin wurde durch einen Katheder in die rechte v. jugularis injiziert. Das injizierte Volumen pro Einzeldosis betrug 0,5 ml, die Injektionszeit lag bei 2 Sekunden. Die Injektionen erfolgten in Intervallen von mindestens

Wir bedanken uns bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Überlassung der Isotopenmess-
einrichtung. Die Substanzen wurden uns freundlicherweise von der Fa. Zellstoffabrik Waldhof,
Mannheim zur Verfügung gestellt.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Rummel, dem Direktor des Pharmakologischen
Institutes der Universität des Saarlandes für sein Interesse an der Arbeit.

2 Minuten, da Vorversuche ergaben, daß nach dieser Zeit die vorausgehende Inosinapplikation keine Wirkung mehr auf die nachfolgende Adenosin-gabe hatte.

Die Registrierung des Elektrokardiogrammes geschah mit Hilfe von Nadelelektroden, die in die Thoraxwand eingesteckt waren, durch einen direkt-schreibenden Oscillographen (Grass, Modell 5). Die Herzfrequenz wurde durch Auszählen der P-Zacken oder R-Zacken des EKG's über eine definierte Zeitspanne gewonnen.

Bei der Auswertung der Versuche diente die vor der Verabfolgung von Adenosin oder Inosin bestimmte Frequenz als Ausgangswert, und die durch die Anwendung dieser Substanzen hervorgerufene Frequenzänderung wurde in Prozent dieses Ausgangswertes ausgedrückt.

2. Untersuchung der Dosiswirkungsbeziehung von Adenosin und Inosin am isolierten Meerschweinchenherzen

Diese Versuche wurden an isolierten Meerschweinchenherzen nach Langendorff durchgeführt,⁵ die mit einer physiologischen Salzlösung folgender Zusammensetzung perfundiert wurden: Na^+ 143 mM; K^+ 5,0 mM; Ca^{2+} 2,5 mM; Mg^{2+} 1,2 mM; Cl^- 139 mM; HCO_3^- 25 mM; H_2PO_4^- 1,2 mM und Glucose 11,1 mM. Der Perfusionsdruck lag bei 70 mm H_2O .

Die Perfusionslösung wurde vor Versuchsbeginn mindestens 20 Minuten mit Carbogen (5% CO_2 + 95% O_2) durchströmt, dabei stellte sich ein pH-Wert von 7,4 ein.

Das EKG wurde durch zwei Nadelelektroden, von denen eine am rechten Vorhof und die andere an der linken Kammer angebracht war, mit Hilfe des Oscillographen registriert und wie oben angegeben die Frequenz gewonnen.

Injektion von Adenosin bzw. Adenosin plus Inosin erfolgte ca. 10 cm oberhalb der in das Herz eingebundenen Perfusionskanüle, so daß ausreichender Temperaturengleich möglich war. Injektionsvolumina und Injektionszeiten entsprachen den für die Versuche am Herzen *in situ* angegebenen Werten.

3. Radiochemische Analysen

(a) *Bestimmung von Adenosin im Blut und verschiedenen Organen.* Die Bestimmung von Adenosin im Blut und die Aufnahme in Organe wurde mit ^{14}C -Adenosin durchgeführt. Dazu wurde statistisch ^{14}C -markiertes Adenosin (Amersham, England) mit einer spezifischen Aktivität von 307 mCi/mMol so mit nicht radioaktivem Adenosin verdünnt, daß auf 10 μg Adenosin 1 μCi ^{14}C entfielen. Die Injektion von ^{14}C -Adenosin erfolgte normalerweise in die V. jugularis. Bei der Bestimmung der Adenosin-Aufnahme in die Leber wurde die Injektion direkt in die V. mesenterica cranialis etwa 1 cm distal ihrer Einmündung in die V. portae vorgenommen.

Zur Gewinnung von Blutproben wurde die Aorta abdominalis direkt oberhalb ihrer Aufteilung in die A. iliaca mit einem PVC-Katheder kanüliert und zu den in den Tabellen angegebenen Zeiten 1 ml Blut entnommen. Die Blutproben wurden sofort mit 2 ml 5% Trichloressigsäure gemischt und später ca. 5 Minuten zentrifugiert (4000 Umdreh./Min). 1 ml des Überstandes diente der ^{14}C -Bestimmung.

Zur Bestimmung des ^{14}C -Gehaltes in Organen wurden die Organe nach Wägung in 40 ml 5% Trichloressigsäure mit einem Messerhomogenisator (MSE) bei 12000 Upm 1 Min. zerkleinert, das Homogenisat anschließend zentrifugiert und 1 ml des Überstandes zur Bestimmung von ^{14}C -verwandt.

(b) *Bestimmung des Adenosinabbaues im Blut.* Zur Bestimmung des Adenosinabbaues im Blut wurde Meerschweinchenblut benutzt, das durch Herzpunktion gewonnen und durch Rühren mit einem Holzstäbchen defibriert war. Zu 1 ml Blut wurden 0,05 ml physiologische NaCl-Lösung, enthaltend 1 μg Adenosin markiert mit 0,1 μCi ^{14}C , zugesetzt und sofort bei 37° inkubiert. Die Proben wurden 15, 30, 60 und 600 Sekunden später mit 2 ml 5% Trichloressigsäure von 0° versetzt und bei 0° zentrifugiert. 0,1 ml des Überstandes dienten der chromatographischen Trennung.

(c) *Chromatographische Trennung von Adenosin und Inosin.* Jeweils 1 ml des Überstandes nach Zentrifugation des Trichloressigsäuregemisches wurden 10 mg Adenosin und 10 mg Inosin als Träger zugesetzt und 50 mm³ dieser Lösung auf Chromatographiepapier (SS 2043 b) aufgetragen, und 12 Stunden mit wassergesättigtem *n*-Butanol in NH₃-Atmosphäre⁶ entwickelt. Die im kurzwelligen UV-Licht stark absorbierenden Areale von Adenosin und Inosin wurden nach der Entwicklung des Chromatogrammes ausgeschnitten und mit 2 ml 5% Trichloressigsäure eluiert. 1 ml des Eluates wurde zur ^{14}C -Bestimmung verwandt.

(d) *Bestimmung von ^{14}C -Aktivität.* Jeweils 1 ml Trichloressigsäureextrakt wurden mit 9 ml Scintillatorflüssigkeit versetzt. Die Scintillatorflüssigkeit enthielt im Liter; 60 g Naphthalin, 4 g PPO, 200 mg POPOP, 100 ml Methanol, 20 ml Glykol und *p*-Dioxan.⁷ Die Meßansätze wurden anschließend mit Tricarb (Packard) auf ihren ^{14}C -Gehalt untersucht. Die Meßzeit betrug in der Regel 10 Minuten, mindestens wurden 1000 Impulse gezählt.

ERGEBNISSE

Bei der gewählten Versuchsanordnung wurde Meerschweinchen in Barbituratnarkose Inosin und Adenosin in die Vena jugularis injiziert und gleichzeitig das EKG registriert. Führt man Adenosin zu, so kommt es zu einer dosisabhängigen Verlangsamung der Herzfrequenz. Nachdem Vorversuche gezeigt hatten, daß Inosin bis zu

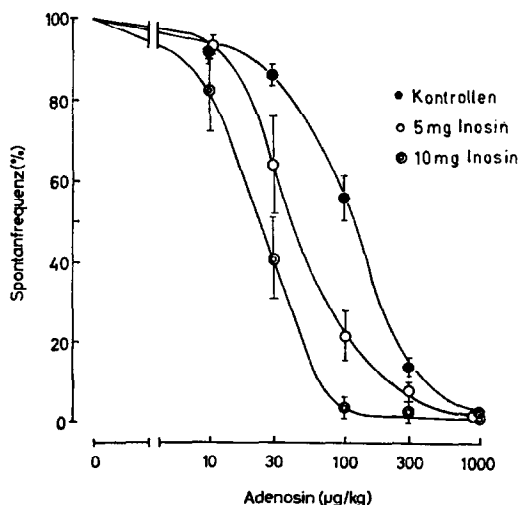


ABB. 1. Der Einfluss von Adenosin auf die Herzfrequenz beim intakten Meerschweinchen bei gleichzeitiger Gabe von Inosin. Angegeben ist die Frequenz in % der Ausgangsfrequenz ($188 \pm 22/\text{Min.}$).

I = σ , n = 15/Dosis.

15 mg/kg zwar die Adenosinwirkung bei gleichzeitiger Gabe verstärkt, aber dieser Inosineffekt bereits nach 60 Sekunden nicht mehr nachweisbar war, wurde zur Aufstellung einer Dosiswirkungskurve Inosin und Adenosin gleichzeitig injiziert und die Injektion im Abstand von 2 Minuten wiederholt. Die Abb. 1 zeigt den Einfluß steigender Adenosindosen auf die Herzfrequenz bei zwei verschiedenen Inosindosen. Die Kurve läßt erkennen, daß ohne Inosin unter den gegebenen Versuchsbedingungen mit 30 $\mu\text{g/kg}$ Adenosin gerade eine Verlangsamung der Herzfrequenz nachweisbar ist, während bei gleichzeitiger Gabe von 5–10 mg Inosin schon durch 10 $\mu\text{g/kg}$ die Frequenz herabgesetzt wird. Das verwendete Inosin zeigte selbst in einer Dosierung von 200 mg/kg noch keine Wirkung auf die Herzfrequenz. Die ED_{50} von Adenosin liegt bei 150 $\mu\text{g/kg}$ und wird durch 10 mg/kg Inosin auf 25 $\mu\text{g/kg}$ herabgesetzt, d.h. daß die Adenosinwirkung durch 10 mg/kg Inosin auf das 6-fache verstärkt wird. Das Maximum der Wirkungssteigerung ist damit erreicht, denn eine weitere Erhöhung der Inosindosis auf 15 mg/kg verstärkt die Adenosinwirkung nicht weiter. Bei noch höheren Inosindosen kann die Potenzierung des Adenosineffektes allerdings noch mehrere Minuten nach Inosingabe nachgewiesen werden, wie hier nicht dargestellte Versuche mit 200 mg/kg ergaben.

Am isoliert perfundierten Herzen (Abb. 2.) reicht für eine Verminderung der Herzfrequenz um 50% bereits 1/10 von der am Tier benötigten Dosis aus. Die ED_{50} beträgt für Adenosin an dieser Versuchsanordnung 10 $\mu\text{g/kg}$, bezogen auf das Gewicht des Tieres, von dem das isolierte Herz stammte. Mit Inosin läßt sich auch hier eine Wirkungssteigerung erzielen. Allerdings sind hierzu gleich große Dosen wie am Tier notwendig. Die ED_{50} von Adenosin läßt sich durch 15 mg Inosin auf 3 μg herabsetzen, wonach die Adenosinwirkung auf das 3-fache verstärkt wird.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde Adenosin i.v. gegeben. Um an den Ort der Wirkung, nämlich das Reizleitungssystem im Herzen zu gelangen, mußte es zuerst durch die Lunge hindurch ins linke Herz, um dann über die Aorta und Coro-

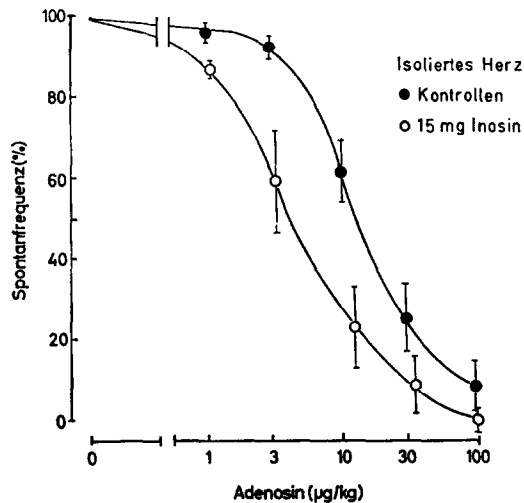


ABB. 2. Der Einfluß von Adenosin auf die Frequenz des isoliert schlagenden Herzens nach Langendorff bei gleichzeitiger Verabreichung von Inosin. Angegeben ist die Frequenz in % der Ausgangsfrequenz ($190 \pm 10/\text{min}$).

I = σ , $n = 15/\text{Dosis}$.

narien zur Vorhofsmuskulatur zu gelangen. Auf diesem Wege konnte das i.v. gegebene Adenosin durch die Erythrozyten oder die Lunge eliminiert oder desaminiert werden. Es war deshalb zunächst zu prüfen, wieviel Adenosin in die Coronarien gelangt und ob Inosin darauf einen Einfluß hat. Um sehr geringe Adenosin-Mengen verabreichen zu können, wurde für diese Untersuchungen ^{14}C -markiertes Adenosin verwendet, das unter den üblichen Versuchsbedingungen am Tier in die Vena jugularis mit und ohne Inosin injiziert wurde. In der Zeit zwischen 0–10 Sekunden nach der i.v. Injektion, sowie 30–40 Sekunden später wurde Blut aus der Aorta abdominalis zur Bestimmung von ^{14}C -Adenosin und dessen Abbauprodukt ^{14}C -Inosin gewonnen.

Die Tab. 1 zeigt, daß bei gleichzeitiger Gabe von Inosin acht mal mehr ^{14}C -Adenosin/ml Aortenblut vorhanden ist als ohne Inosin. Die gleichzeitig aufgefundene Menge des aus ^{14}C -Adenosin entstandenen ^{14}C -Inosins ist nicht nennenswert. Auch 30–40 Sekunden später (Tab. 2) ist bei Kombination von Inosin mit Adenosin immer noch 6 mal mehr Adenosin im Aortenblut vorhanden als bei den Kontrollen. Inosin verhindert also das Verschwinden von Adenosin aus der Blutbahn.

Da anzunehmen war, daß die Lunge bei der beobachteten Adenosinelimination aus der Blutbahn von Bedeutung ist, wurde in einer anderen Versuchsserie 10–30 Sekunden nach der i.v.-Gabe von ^{14}C -Adenosin die Lunge durch Abschneiden der Arteria pulmonalis vom Kreislauf getrennt und der ^{14}C -Gehalt in der Lunge bestimmt. Während bei den Kontrollen 57% des als Adenosin insgesamt gegebenen ^{14}C in der

TABELLE 1. DER EINFLUß VON INOSIN AUF DIE KONZENTRATION VON ^{14}C -ADENOSIN UND ^{14}C -INOSIN IM AORTENBLUT 0–10 SEKUNDEN NACH i.v.-INJEKTION VON ^{14}C -ADENOSIN

	^{14}C Ipm/ml	Adenosin		Inosin	
		Ipm/ml	γ /ml	Ipm/ml	γ /ml
10 γ /kg Adenosin = 14 400 000 Ipm	244 700 ± 153 000	140 000 ± 78 500	0,097	76 000 ± 41 500	0,053
10 γ /kg Adenosin = 14 400 000 Ipm + 15 mg /kg Inosin	1113 600† ± 424 000	1127 000† ± 556 700	0,783	33 800* ± 12 300	0,023

* = P 0.05.

† = P 0,001; n = 7.

TABELLE 2. DER EINFLUß VON INOSIN AUF DIE KONZENTRATION VON ^{14}C -ADENOSIN UND ^{14}C -INOSIN IM AORTENBLUT 30–40 SEKUNDEN NACH i.v.-INJEKTION VON ^{14}C -ADENOSIN

	^{14}C Ipm/ml	Adenosin		Inosin	
		Ipm/ml	γ /ml	Ipm/ml	γ /ml
10 γ /kg Adenosin = 14 400 000 Ipm	60 000 ± 22 000	11 500 ± 7 000	0,008	30 000 ± 17 400	0,021
10 γ /kg Adenosin = 14 400 000 Ipm + 15 mg/kg Inosin	92 000* ± 34 600	63 000* ± 5 300	0,044	21 000* ± 7 100	0,015

* P = 0,05; n = 7.

Lunge zurückgehalten werden, wird durch 15 mg/kg Inosin die ^{14}C -Aufnahme in die Lunge auf 24% reduziert (Tab. 3). Im Gegensatz zur Lunge ist die ^{14}C -Aufnahme in das Herz durch Inosin nicht vermindert, sondern später kennzeichnendermaßen erhöht.

TABELLE 3. DER EINFLUß VON INOSIN AUF DIE ORGANVERTEILUNG VON ^{14}C NACH i.v.-VERABREICHUNG VON ^{14}C -ADENOSIN

Verteilung nach Sekunden	Gegeben wurde	Lunge		Herz		Leber	
		Ipm	%d.Dosis	Ipm	% d.Dosis	Ipm	% d.Dosis
10-30	10 γ /kg Adenosin = 1 947 000 Ipm	1 111 000 \pm 222 500	57,1	41000 \pm 8900	2,1		
	10 γ /kg Adenosin = 1 947 000 Ipm + 15 mg/kg Inosin	473 000* \pm 66 500	24,3	42000 \pm 12900	2,2		
150-180	10 γ /kg Adenosin = 14 400 000 Ipm	3 209 000 \pm 646 000	22,2	127000 \pm 29400	0,88	71000 \pm 47000	0,493
	10 γ /kg Adenosin = 14 400 000 Ipm = 15 mg/kg Inosin	1 653 000* \pm 244 000	11,5	291000* \pm 84200	2,02	88000 \pm 33400	0,61

* P = 0,001; n = 7.

Es war nun zu überprüfen, ob diese hohe Aufnahmerate von Adenosin und deren Hemmbarkeit durch Inosin spezifisch ist für die Lunge, oder ob sich auch andere Organe, z.B. die Leber, ähnlich verhalten. Zur Prüfung dieser Frage wurden 10 $\mu\text{g/kg}$ ^{14}C -Adenosin mit und ohne Inosin in die Vena portae injiziert und Leber und Lunge 45-60 Sekunden nach der Injektion entnommen. Es zeigte sich, daß die Leber 69% des in die Vena portae verabreichten ^{14}C -Adenosin zu diesem Zeitpunkt nach der Injektion enthält und daß diese Aufnahme ebenfalls durch Inosin auf 45% herabgesetzt werden kann. Als Zeichen dieser verminderten Aufnahme bei gleichzeitiger Inosingabe kann hier nun analog zu den vorigen Befunden am Herzen 5-6 mal mehr ^{14}C -Adenosin in der Lunge nachgewiesen werden. (Tab. 4).

Es ist bekannt, daß Adenosin in Erythrozytensuspensionen schnell zu Inosin desaminiert wird. Um zu prüfen, welchen Anteil dieser bereits im Blut stattfindende Abbau an der beschriebenen Wirkung hat, wurde ^{14}C -Adenosin mit Meerschwein-

TABELLE 4. DER EINFLUß VON INOSIN AUF DIE ORGANVERTEILUNG VON ^{14}C 45-60 SEKUNDEN NACH INJEKTION VON ^{14}C -ADENOSIN IN DEN PFORTADER-KREISLAUF

Gegeben Wurden	Leber		Lunge	
	Ipm	% d.Dosis	Ipm	% d.Dosis
10 γ /kg Adenosin = 1776780 Ipm	1217000 \pm 138000	68,5	39000 \pm 48000	2,2
10 γ /kg Adenosin = 1776780 Ipm + 15 μ g/kg Inosin	794000* \pm 94500	44,7	208000* \pm 59200	11,7

* P = 0,001.

chenblut bei 37° inkubiert und der Adenosinabbau verfolgt (Abb. 3). Es zeigt sich, daß in einer Konzentration von 1 µg/ml zu Blut zugesetztes Adenosin in etwa einer Minute zu 50% verschwindet. Entsprechend dem Adenosinabbau kann ^{14}C -Inosin nachgewiesen werden. Das Fehlen eines weiteren Anstieges der Inosinkurve nach einer Min. ist auf einen—allerdings mit geringer Geschwindigkeit stattfindenden—Inosinabbau zurückzuführen, der aber nicht weiter verfolgt wurde.

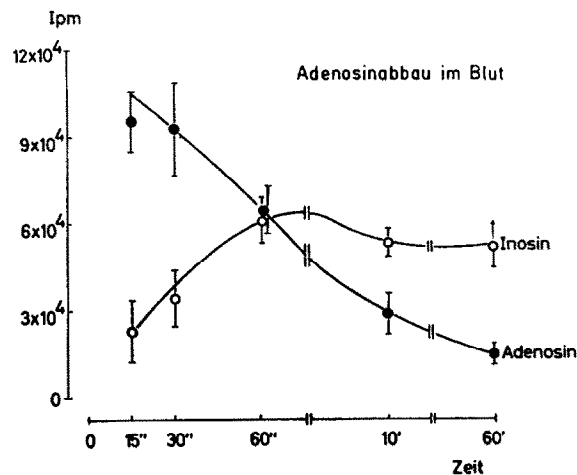


ABB. 3. Adenosinabbau im Meerschweinchenblut bei 37°. Zugesetzt wurden 1 µg ^{14}C -Adenosin ml = $1,2 \times 10^4$ Ipm. = 8, n = 5.

DISKUSSION

Die Resultate zeigen, daß Inosin die negativ chronotrope und dromotrope Wirkung des Adenosins in vivo und in vitro verstärkt. Inosin allein hat selbst bei zwanzigfach höherer Dosierung noch keine Wirkung auf die Herzfrequenz. Es ist somit berechtigt, von einer Potenzierung zu sprechen.

Was ist die Ursache für die Verstärkung der Adenosinwirkung durch Inosin? Die Analyse des Aortenblutes zeigt, daß bei gleichzeitiger i.v. Verabreichung von Adenosin und Inosin die Adenosinkonzentration achtmal höher ist als ohne Inosin. Mit Inosin gelangt also auch mehr Adenosin ins Coronarblut, wodurch die Verlangsamung der Herzfrequenz verursacht wird. Da bei gleichzeitiger Inosin-Verabreichung der gesamte im Aortenblut auftretende ^{14}C -Gehalt um ein Vielfaches höher liegt, kann bereits ausgeschlossen werden, daß eine Beeinflussung des im Blut selbst stattfindenden Adenosinabbaues für die Potenzierung verantwortlich ist, denn in diesem Fall könnte es lediglich zu einer Verschiebung des Verhältnisses der ^{14}C -Aktivität des auf Inosin entfallenden Anteils zugunsten des auf Adenosin entfallenden kommen.

Aber auch andere Befunde sprechen dagegen. Nach Untersuchungen von W. Kübler und H. J. Bretschneider,⁸ und Berne⁹ wird Adenosin durch die Erythrozyten im Blut relativ schnell zu dem auf die Herzfrequenz weitgehend unwirksamen

Inosin desaminiert. Bretschneider¹⁰ zeigte, daß diese Desaminierung durch Inosin gehemmt wird. Eine Prüfung des Adenosinabbaues im Meerschweinchenblut (Abb. 3) zeigte aber, daß der Adenosinabbau im Blut zu langsam ist, um bei der hier studierten Inosinwirkung von nennenswerter Bedeutung zu sein. In 30

Sekunden werden nur etwa 25% des zugesetzten Adenosins zu Inosin desaminiert. Die verstärkte Adenosinwirkung ist aber bereits unmittelbar nach der Injektion, also zu einem Zeitpunkt nachweisbar, zu dem noch kein nennenswerter Teil des verabreichten Adenosins durch die Erythrozyten abgebaut ist. Eine Hemmung dieses Abbaues durch Inosin könnte sich also so früh nicht einmal zusätzlich auswirken.

Es besteht also gar kein Zweifel, daß der höhere ^{14}C -Gehalt des Aortenblutes nach gleichzeitiger Verabreichung von Inosin durch eine kompetitive Hemmung der Adenosinaufnahme in die Lunge verursacht ist. Eine Bestimmung des ^{14}C -Gehaltes der Lunge bestätigt dies. 10–30 Sekunden nach i.v. Gabe von ^{14}C -Adenosin können 57% der verabreichten Adenosindosis in der Lunge nachgewiesen werden. Da die Lunge das aufgenommene Adenosin—vermutlich als Inosin—sehr schnell wieder abgibt, wie ein Vergleich der Impulsraten in der Lunge nach 150–180 Sekunden zeigt, ist der insgesamt in der Lunge aufgenommene Anteil des ^{14}C -Adenosins in Wirklichkeit noch höher anzusetzen. Aus technischen Gründen konnte aber zu einem früheren Zeitpunkt kein Lungengewebe zur Messung gewonnen werden. Inosin setzt die Aufnahme in die Lunge auf die Hälfte herab. Für die Leber gilt prinzipiell das gleiche.

Nachdem nun zwei Entgiftungsmöglichkeiten für das pharmakologisch stark wirksame Adenosin nachgewiesen sind, nämlich der Abbau durch die Erythrozyten und die Aufnahme in verschiedene Organe, ist von Interesse zu wissen, welchen Anteil jeder der beiden Wege quantitativ an der Entgiftung des Adenosins hat. Die Elimination des i.v. verabreichten Adenosins läßt sich nach folgender Gleichung beschreiben:

$$dA_t/dt = -a \times A_0 - d \times b \times A_0$$

A_0 = die gegebene Adenosinmenge

a = die Abbaurrate durch das Blut pro Minute (= 0,5 nach Abb. 3).

b = Retentionsrate in den Organen pro Kreislaufzeit, die sich zusammensetzt aus der Elimination in der Lunge und der Elimination im großen Kreislauf (= 0,6 für die Elimination in der Lunge = $0,6 \times (1-0,6)$ für den großen Kreislauf bei i.v.-Gabe)

d.h.:

$$b = 0,6 + 0,6 \times (1-0,6) = 0,84.$$

d = die Anzahl der Kreislaufzeiten pro Minute (= 6 für Kleintiere¹²).

Setzt man die angegebenen Annäherungswerte in obige Gleichung ein, so wird der Ausdruck, der die Elimination durch die Organe beschreibt ($d \times b \times A$) im Vergleich zum Abbau durch die Erythrozyten ($a \times A$) so groß, daß daraus zu schließen ist, daß mehr als 90% des in der Blutbahn auftretenden Adenosins durch die Aufnahme in die Organe eliminiert wird.

Der hohen pharmakologischen Wirksamkeit wegen, wird Adenosin eine Rolle bei der Gefäßregulation zugesprochen.¹⁰ Weiterhin wird es zur Klärung des Wirkungsmechanismus von bestimmten Coronardilatoren herangezogen,^{3, 4, 10} Der direkte Nachweis von Adenosin im Blut steht aber bisher *in vivo* noch aus, was in Anbetracht der äußerst hohen Eliminationsgeschwindigkeit aus dem Blut nunmehr verständlich ist. Lediglich Berne ist es gelungen, im Perfusat von isoliert durchströmten Katzen- und Meerschweinchenherzen nach Zusatz von 8-Azaguanin, einem Hemmstoff der Adenosindesaminase, Adenosin direkt nachzuweisen.

Da Blutkonserven Inosin enthalten können und da unter O₂-Mangel der Adenosingehalt im Gewebe ansteigen kann,^{4, 9} ist es zumindest nicht ganz abwegig, mit der Möglichkeit zu rechnen, daß auf diese Weise auch am Menschen Überleitungsstörungen verursacht werden können.

Zusammenfassung—Inosin potenziert die negativ chronotrope und dromotrope Wirkung des Adenosins am Herzen *in vivo* und *in vitro*. Durch gleichzeitige i.v. Gabe von Adenosin zusammen mit Inosin läßt sich die Wirkung des Adenosins *in vivo* auf das 6-fache und am isoliert schlagenden Herzen auf das 3-fache steigern.

In der Lunge werden sofort nach der Injektion 57 % des i.v. gegebenen ¹⁴C-Adenosin aufgenommen. Inosin setzt diese Aufnahme in die Lunge und in andere Organe herab, sodaß die Konzentration des im arteriellen Blut auftretenden ¹⁴C-Adenosins ansteigt. In Gegenwart von Inosin steigt die ¹⁴C-Adenosinkonzentration im arteriellen Blut auf das 8-fache an.

Etwa die Hälfte des Meerschweinchenblut zugesetzten ¹⁴C-Adenosin wird in 60 Sekunden zu Inosin desaminiert. Eine Überslagsrechnung zeigt jedoch, daß mehr als 90 % des i.v. verabreichten Adenosins durch die Organe eliminiert werden und die Erythrozyten an der Inaktivierung nur geringen Anteil haben.

LITERATUR

1. A. N. DRURY und A. SZENT-GYÖRGYI, *J. Physiol., Lond.*, **68**, 213 (1929).
2. R. WHITTAM, *J. Physiol., Lond.* **154**, 614 (1960).
3. F. W. KOSS, G. BEISENHERZ und R. MÄRKISCH, *Arzneimittel-Forsch.* **12**, 1130 (1962).
4. E. GERLACH und B. DEUTLICHE, *Arzneimittel-Forsch.* **13**, 48 (1963).
5. O. LANGENDORFF, *Pflügers' Arch. ges Physiol.* **61**, 291 (1895).
6. C. LONG, *Biochemical Handbook*, p. 154, Table 7. E. & F.N. Spon Ltd. London (1961).
7. G. A. BRAY, *Analyt. Biochem.* **1**, 279 (1960).
8. W. KÜBLER und H. J. BRETSCHNEIDER, *Pflüger's Arch. ges Physiol.* **277**, 141 (1963).
9. R. M. BERNE, *Am. J. Physiol.* **204**, 317 (1963).
10. W. KÜBLER und H. J. BRETSCHNEIDER, *Pflüger's Arch. ges Physiol.* **280**, 141 (1964).
11. HANDBOOK OF BIOLOGICAL DATA (Ed. SPECTOR), p. 285. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London (1956).