

Mark Rosenberg  
Dr.med.

## **Die negativ inotrope Wirkung von Interleukin-1 und Interleukin-6 wird beim Menschen nicht auf der Ebene des kontraktilen Apparates vermittelt**

Geboren am 07.08.1973 in Mannheim  
Reifeprüfung am 15.06.1993 in Viernheim  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 1999/2000  
Physikum am 29.08.1995 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Mannheim  
Praktisches Jahr in Mannheim / Boston / New York  
Staatsexamen am 26.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christian-Friedrich Vahl

**Einführung:** Verschiedene Arbeitsgruppen konnten den Nachweis einer negativ inotropen Wirkung der Zytokine Interleukin-1 und Interleukin-6 erbringen, allerdings ohne den genauen Wirkungsmechanismus aufschlüsseln zu können. Da niedermolekulare Peptide prinzipiell in der Lage sind, das Kontraktionsverhalten von Herzmuskelfasern auf Ebene des kontraktilen Apparates zu modulieren, beschäftigt sich die hier vorgelegte Studie mit der Frage, ob Interleukin-1 und / oder Interleukin-6 eine Wirkung auf Ebene des kontraktilen Apparates entfalten können.

**Methoden:** Im Rahmen von Bypass-Operationen wurden menschliche Myokardpräparate gewonnen ( n = 32 ), deren Zellmembran mittels lipophiler Detergentien ( Triton-X-100 ) permeabilisiert wurde. Somit wurde der kontraktile Apparat bei gleichzeitiger Ausschaltung sämtlicher membranabhängiger Prozesse frei zugänglich. Es wurden die Auswirkungen unterschiedlich hoher Interleukin-1 und Interleukin-6 Konzentrationen ( pIL  $10^{-11}$ - $10^{-5}$  ) auf das Kontraktions- bzw. Relaxationsverhalten demembranisierter Herzmuskelfasern bestimmt. Gemessen wurde die isometrische Kraftentwicklung, die Zeitkonstante, als maßgebliche Zahl der Kontraktionskinetik, sowie die T/2-Relaxationszeit ( Meßbedingungen: Vordehnung 2mN, 26°C Badtemperatur, isometrische Bedingungen ).

**Ergebnisse:** Nach Analyse der isometrischen Kraftentwicklung konnte weder für Interleukin-1 noch für Interleukin-6 ein von initial durchgeführten Kontrollmessungen ( ohne Interleukin-Zusatz ) abweichendes Ergebnis festgestellt werden. Auch die Auswertung der kinetischen Versuchsparameter ( Zeitkonstante / T/2-Relaxationszeit ) konnte kein statistisch signifikantes Abweichen von zuvor durchgeführten Kontrollen aufdecken. Selbst die Verwendung extrem hoher Interleukin-Konzentrationen ( pIL-1/pIL-6  $1-2 \times 10^{-5}$  ) konnte keine Wirkung auf das Kontraktions- bzw Relaxationsverhalten demembranisierter Herzmuskelfasern hervorrufen.

**Schlußfolgerungen:** Die Ergebnisse der Studie zeigen, daß Interleukin-1 und Interleukin-6 keine Wirkung auf die kontraktilen Proteine entfalten können. Dementsprechend können einige auf Ebene des kontraktilen Apparates potentiell negativ inotropen Reaktionskaskaden als Wirkungsmechanismen der Zytokine ausgeschlossen werden. Klinische Interventionen, die eine Verbesserung des Kontraktionsverhalten bei Sepsis etc. auf der Ebene des kontraktilen Apparates anstreben, scheinen nach den hier vorgestellten Daten wenig erfolgversprechend zu sein.