

Nikolaus Kochsiek
Dr. med.

Auswirkungen von Interleukin-1 und Interleukin-6 auf das Kontraktionsverhalten des Herzens
Untersuchungen am intakten isolierten menschlichen Myocard

Geboren am 17.09.1967 in Göttingen
Reifeprüfung am 29.06.1988 in Würzburg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1997
Physikum am 19.04.1993 an der Universität Erlangen
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Boston/USA
Staatsexamen am 17.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. C.-F. Vahl

In vielen pathophysiologischen Situationen, wie z. B. Transplantatabstoßung, Sepsis, Verwendung von extrakorporaler Zirkulation bei herzchirurgischen Eingriffen, Myocarditis oder verschiedenen Stadien des Myocardinfarktes kommt es zur Expression von Zytokinen, darunter auch Interleukin-1 und Interleukin-6. Da für diese Substanzen eine negativ inotrope Wirkung nachgewiesen wurde, werden die Mediatoren für die beobachtete kardiale Kontraktilitätsminderung bei den o. g. Situationen verantwortlich gemacht. Der genaue Wirkungsmechanismus dieser durch die Interleukine induzierten Prozesse ist noch nicht völlig geklärt. Die hier vorgestellte Studie beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob Interleukin-1 und Interleukin-6 einen direkten negativ inotropen Einfluß auf das humane Myocard besitzen. Zur Beantwortung dieser Frage wurde das experimentelle Modell der isolierten menschlichen Muskelfaser gewählt, da man bei dieser Methode Myocardstreifenpräparate unter definierten Randbedingungen untersuchen kann.

Mit diesem Verfahren wurde in der vorliegenden Studie das Kontraktionsverhalten und der intrazelluläre Calciummetabolismus unter Einfluß von 3 verschiedenen Konzentrationen von Interleukin-1 und Interleukin-6 analysiert. Die Messungen des intrazellulären Calciumtransienten erfolgten mit Hilfe des Fluoreszenzindikators Fura2-AM.

Nach Applikation von Interleukin-1 konnte eine deutliche dosisabhängige Abnahme der isotonen Verkürzungsfähigkeit und der isometrischen Kraft der isolierten Herzmuskelfaser gemessen werden. Auch die Amplitude des intrazellulären Calciumtransienten wurde deutlich reduziert. Nach Ausspülen der Zytokine waren die beobachteten Alterationen hinsichtlich der Kontraktilität und des Calciummetabolismus im Rahmen unseres experimentellen Ansatzes nicht reversibel.

Auch bei Interleukin-6 ließen sich nach dessen Inkubation eine konzentrationsabhängige signifikante Reduktion der Verkürzungsamplitude und des intrazellulären Calciumtransienten nachweisen. Ebenso kam es zu einer dosisabhängigen Verminderung des intrazellulären Calciumtransienten, die eine statistische Signifikanz erreichte. Im Gegensatz zu den durch Interleukin-1 induzierten Effekte, waren die durch Interleukin-6 verursachten Veränderungen nach Auswaschen des Mediators reversibel.

Wie die Ergebnisse belegen, führen sowohl Interleukin-1 als auch Interleukin-6 zu einer Abnahme des intrazellulären Calciumtransienten. Die Effekte waren nach Auswaschen von Interleukin-6 im Gegensatz zu Interleukin-1 reversibel. Somit können erhöhte Spiegel von Interleukin-1 und Interleukin-6 eine entscheidende Rolle bei den beobachteten Modulationen der Kontraktionskinetik und des intrazellulären Calciumtransienten spielen. Die Experimente belegen, daß Interleukin-1 und Interleukin-6 unter den gegebenen experimentellen Bedingungen direkt in die elektromechanische Kopplung des menschlichen Myocards eingreift.

Der experimentelle Ansatz scheint grundsätzlich geeignet, weiteren Einblick in die am Gesamtgeschehen der Transplantatabstoßung, der Sepsis, der Verwendung der extrakorporalen Zirkulation und anderen Situationen mit erhöhten Interleukin-1 und Interleukin-6 – Spiegeln beteiligten Einzelkomponenten zu geben. Die vorliegenden Befunde können für das Verständnis der Pathophysiologie und der Entwicklung neuer Therapiekonzepte bei einer Vielzahl von Krankheitsbildern von erheblicher Relevanz sein.