

**Korrelation mikrozirkulatorischer Parameter mit dem Ausmaß der Hyperglykämie
beim Onset des Diabetes mellitus– eine intravitalmikroskopische Studie
in UCP1/DTA Mäusen.**

**Dissertation des Fachbereiches Medizin der Universität Hamburg
von Christian Schäfer. Hamburg 2003**

Vaskuläre Komplikationen bestimmen wesentlich die Morbidität und Mortalität von diabetischen Patienten. Trotz der Bedeutung mikrovaskulärer Eigenschaften ist wenig bekannt über die endothelialen Zellveränderungen und ihrer pathophysiologischen Auswirkungen während der Entwicklung des Diabetes mellitus, sowie ihrer Korrelation zur metabolischen Situation. Aus diesem Grund wurde mit Hilfe der Rückenhautkammerpräparation (dorsal skin-fold chamber) und der Fluoreszenzmikroskopie kontinuierlich, nicht-invasiv und *in vivo*, funktionelle und morphologische mikrovaskuläre Veränderungen in transgenen, hyperglykämischen und hyperinsulinämischen UCP1/DTA Mäusen gemessen. UCP1/DTA Mäusen zeigten hierbei eine dramatische Reduktion der Gefäßdichte, welche auf eine deutliche Reduktion kleinster Gefäße zurückzuführen war. Die vaskuläre Permeabilität und die Leukozyten-Endothel-Interaktionen (LEIs) waren signifikant erhöht. Das Ausmaß der mikrovaskulären Alterationen korrelierte hierbei mit dem Ausmaß der metabolischen Dysfunktion. Die beobachtete, reduzierte Gewebssperfusion könnte eine Rolle bei der, bei Diabetikern beobachteten, verschlechterten Wundheilung spielen. Die erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität scheint, als frühes Zeichen endothelialer Dysfunktion, einen Indikator für beginnende, vaskuläre Alterationen während des initialen Diabetes zu bieten. Die gefundenen erhöhten LEI unterstützen, zusammen mit erhöhten TNF- α Spiegeln, die wachsende Erkenntnis einer inflammatorischen Komponente der diabetischen Krankheit. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass ein frühes mikrovaskuläres Monitoring von diabetischen Patienten, oder bereits von Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz, ein Benefit zur Früherkennung mikrovaskulärer Alterationen erbringen könnte. Die wachsende Erkenntnis der inflammatorischen Komponente des Diabetes mellitus, welche durch die Ergebnisse dieser Studie weiter untermauert werden konnte, weist darauf hin, dass neue anti-inflammatorische Therapiestrategien, wie beispielweise die niedrigdosierte Anwendung von Cyclooxygenase-Inhibitoren, eine Möglichkeit darstellen könnten, die mikrovaskuläre inflammatorische Komponente des Diabetes zu reduzieren und somit mikrovaskuläre Alterationen zu verhüten. Weitere Untersuchungen sollten diese Therapiemöglichkeiten evaluieren.