

## Anhang

**Tabelle 6:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 14**. Perfusion von mikroverkapselten porzinen Langerhans-Inseln in Ham's F12 und KRBB (jeweils ohne Glukose-Zusatz). Vergleich der  $AUC_{gesamt}$  vom Ham's F12 (n=4) und KRBB (n=4). MW  $\pm$  SA (Mann-Whitney-Test).

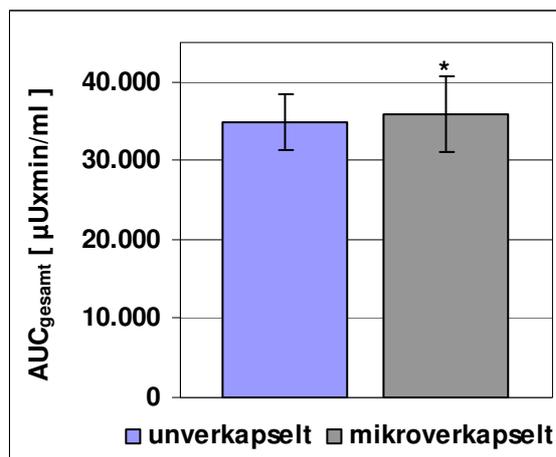
	<b>Ham's F12</b>	<b>KRBB</b>	<b>Signifikanz</b>
<b><math>AUC_{gesamt}</math></b>	17.380,33 $\pm$ 1.246,67	5.997,94 $\pm$ 364,90	0,000 s.

**Tabelle 7:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 16** und **Abb. 17**. Vergleich des Stimulationsindex (SI) und der *Time To Peak* (TTP) von mikroverkapselten porzinen Langerhans-Inseln in Ham's F12 (n=4) und KRBB (n=4) mit Glukose-Zusatz. MW  $\pm$  SA (Mann-Whitney-Test).

	<b>Ham's F12</b>	<b>KRBB</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>SI</b>	3,54 $\pm$ 0,78	4,97 $\pm$ 0,64	0,000 s.
<b>TTP</b>	8 $\pm$ 0	5,75 $\pm$ 1,5	0,1 n. s.

**Tabelle 8:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 21-24**. Vergleich der TTP, des SI und der  $AUC_{gesamt}$  bei Stimulation mikroverkapselter und unverkapselter porziner Langerhans-Inseln in Ham's F12 (n=6) und KRBB (n=6) mit 300 mg/dl Glukose. MW  $\pm$  SA. (Mann-Whitney-Test).

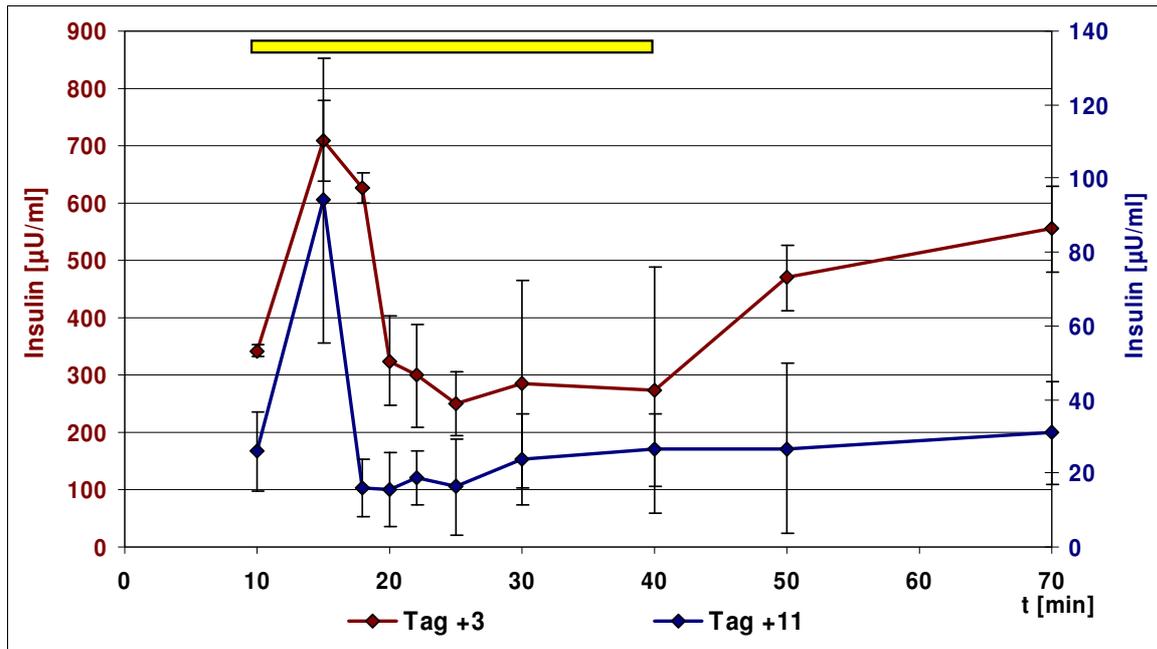
	<b>Unverkapselte Langerhans-Inseln</b>	<b>Mikroverkapselte Langerhans-Inseln</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>TTP (Ham's F12)</b>	7	7	0,589 n. s.
<b>TTP (KRBB)</b>	12	10	
<b>SI (Ham's F12)</b>	7,67 $\pm$ 1,34	8,69 $\pm$ 1,8	0,699 n. s.
<b>SI (KRBB)</b>	10,68 $\pm$ 1,25	8,33 $\pm$ 1,15	
<b><math>AUC_{gesamt}</math> (Ham's F12)</b>	34.91 $\pm$ 3.635	35.882 $\pm$ 4.818	0,24 n. s.
<b><math>AUC_{gesamt}</math> (KRBB)</b>	14.236 $\pm$ 1.651	11.976 $\pm$ 3.666	



**Abb. 21':** Insulinfreisetzung  $AUC_{gesamt}$  aus mikroverkapselten und unverkapselten porzinen Langerhans-Inseln in Ham's F12 nach Stimulation mit 300 mg/dl Glukose über 135 Minuten. Die Insulin-Konzentrationen in den Kulturüberständen wurden mittels ELISA ermittelt und sind in  $\mu U \times \text{min/ml}$  ausgedrückt.  $MW \pm SA$  (n=6). \*p=0,240 n. s. (vgl. Tab. 8).

**Tabelle 9:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 25a-c**. Insulinausschüttung von mikroverkapselten porzinen Langerhans-Inseln mit 70%iger (n=14) und 85-90%iger (n=7) Vitalität nach Isolierung. Bei Stimulation mit 300 mg/dl Glukose wurden die  $AUC_{B_{rel}}$ , die  $AUC_{gesamt\ rel}$  und der SI mit der gemessenen Vitalität korreliert.  $MW \pm SA$  (Mann-Whitney-Test).

	Korrelation	Signifikanz
$AUC_{B_{rel}}$	0,1	0,95 n. s.
$AUC_{gesamt\ rel}$	-0,186	0,24 n. s.
SI	-0,609	0,000 s.



**Abb. 25':** Änderung der Insulinsekretion ein und derselben Inseln bei Stimulation mit 300 mg/dl Glukose an den Tagen +3, +5, +7 und +11 in Ham's F12. Hier dargestellt sind die Sekretionsprofile an den Tagen +3 und +11. (Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit wurden Profile für die Tage +5 und +7 nicht dargestellt. Ihre Daten jedoch gingen in die statistische Auswertung und in die Berechnung der Funktion in Ab. 49 mit ein). Jeder Messpunkt entspricht einem  $MW \pm SA$  ( $n=3$ ; Mann-Whitney-Test).

**Tabelle 11:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 26**. Vergleich der Stimulationsindices (SI) der Insulinausschüttung porziner mikroverkapselter Langerhans-Inseln, die in KRBB mit unterschiedlichen Mediatoren stimuliert wurden: Glukose ( $n=20$ ), Arginin ( $n=6$ ),  $\beta$ -OH-Buttersäure ( $n=6$ ), Phenylephrin ( $n=6$ ), Carbamylcholin ( $n=3$ ), Clonidin ( $n=5$ ), Glukagon ( $n=5$ ), Tolbutamid ( $n=2$ ) und Tolbutamid plus Glukose ( $n=7$ ). Der SI wurde aus dem Quotient von maximaler Konzentration während der Stimulationsphase und dem Mittelwert der unstimulierten Kontrolle gebildet.  $MW \pm SA$  (Mann-Whitney-Test); n.t. = nicht getestet.

Stimulationsindex (SI)	Signifikanz
Glukose - Arginin	0,882 n. s.
Glukose - $\beta$ -OH-Buttersäure	0,976 n. s.
Glukose - Phenylephrin	0,700 n. s.
Glukose - Carbamylcholin	0,763 n. s.
Glukose - Clonidin	0,869 n. s.
Glukose - Glukagon	0,303 n. s.
Glukose - Tolbutamid	n. t.
Glukose - Tolbutamid + Glukose	0,766 n. s.

**Tabelle 12:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 27**. Vergleich der *Time To Peak* (TTP) der Insulinausschüttung mikroverkapselter porziner Langerhans-Inseln, die in KRBB mit unterschiedlichen Mediatoren stimuliert wurden: Glukose (n=20), Arginin (n=6) und  $\beta$ -OH-Buttersäure (n=6), Phenylephrin (n=6), Carbamylcholin (n=3), Clonidin (n=5), Glukagon (n=5), Tolbutamid (n=2) und Tolbutamid plus Glukose (n=7). Die TTP ist die Zeitspanne vom Stimulationsbeginn bis zum Erreichen der maximalen Insulinkonzentration. MW $\pm$ SA (Mann-Whitney-Test); n. t. = nicht getestet.

<b>Time To Peak (TTP)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Glukose - Arginin</b>	0,000 s.
<b>Glukose - <math>\beta</math>-OH-Buttersäure</b>	0,421 n.s.
<b>Glukose - Phenylephrin</b>	0,700 n.s.
<b>Glukose - Carbamylcholin</b>	0,196 n.s.
<b>Glukose - Clonidin</b>	0,012 s.
<b>Glukose - Glukagon</b>	0,003 s.
<b>Glukose - Tolbutamid</b>	n.t.
<b>Glukose - Tolbutamid + Glukose</b>	0,031 s.

**Tabelle 13:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 28**. Vergleich der Stimulationsindices (SI) der Insulinausschüttung mikroverkapselter porziner Langerhans-Inseln, die in Ham's F12 mit unterschiedlichen Mediatoren stimuliert wurden: Glukose (n=32), Arginin (n=12),  $\beta$ -OH-Buttersäure (n=6), Phenylephrin (n=6), Carbamylcholin (n=7), Clonidin (n=5), Glukagon (n=6), Tolbutamid (n=2) und Tolbutamid plus Glukose (n=2). Der SI wurde aus dem Quotient von maximaler Konzentration während Stimulationsphase und dem Mittelwert der unstimulierten Kontrolle gebildet. MW $\pm$ SA; n. t. = nicht getestet.

<b>Stimulationsindex (SI)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Glukose - Arginin</b>	0,026 s.
<b>Glukose - <math>\beta</math>-OH-Buttersäure</b>	0,653 n. s.
<b>Glukose - Phenylephrin</b>	0,297 n. s.
<b>Glukose - Carbamylcholin</b>	0,761 n. s.
<b>Glukose - Clonidin</b>	0,000 s.
<b>Glukose - Glukagon</b>	0,041 s.
<b>Glukose - Tolbutamid</b>	n. t.
<b>Glukose - Tolbutamid + Glukose</b>	0,071 n. s.

**Tabelle 14:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 29**. Vergleich der *Time To Peak* (TTP) der Insulinausschüttung mikroverkapselter porziner Langerhans-Inseln, die in Ham's F12 mit unterschiedlichen Mediatoren stimuliert wurden: Glukose (n=32), Arginin (n=12),  $\beta$ -OH-Buttersäure (n=6), Phenylephrin (n=6), Carbamylcholin (n=7), Clonidin (n=5), Glukagon (n=6), Tolbutamid (n=2) und Tolbutamid plus Glukose (n=2). Die TTP ist die Zeitspanne vom Stimulationsbeginn bis zum Erreichen der maximalen Insulinkonzentration. MW $\pm$ SA (Mann-Whitney-Test); n. t. = nicht getestet.

<b>Time To Peak (TTP)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Glukose - Arginin</b>	0,004 s.
<b>Glukose - <math>\beta</math>-OH-Buttersäure</b>	0,002 s.
<b>Glukose - Phenylephrin</b>	0,316 n. s.
<b>Glukose - Carbamylcholin</b>	0,113 n. s.
<b>Glukose - Clonidin</b>	0,041 s.
<b>Glukose - Glukagon</b>	0,003 s.
<b>Glukose - Tolbutamid</b>	n. t.
<b>Glukose - Tolbutamid + Glukose</b>	0,913 n. s.

**Tabelle 15:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 44**. Vergleich des relativen Stimulationsindex (SI) und der *Time To Peak* (TTP) während der Stimulation mikroverkapselter porziner Langerhans-Inseln mit 600 mg/dl Glukose in KRBB (300 mg/dl Glukose diente als Basiswert). Glukose 300 mg/dl (n=9) und Glukose 600 mg/dl (n=6) (Mann-Whitney-Test).

<b>SI und TTP</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>SI</b> (Wilcoxon-Zwei-Stichproben-Test)	0,0249 s.
<b>TTP</b> (Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test)	0,0049 s.

**Tabelle 16:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 45a** und **Abb. 45b**. Vergleich von Stimulationsindex (SI) und der *Time To Peak* (TTP) für die Insulinausschüttung Arginin-stimulierter mikroverkapselter porziner Langerhans-Inseln in KRBB: Arginin, Arg 5 mM, MW $\pm$ SA (n=3); Arg 10 mM, MW $\pm$ SA (n=3); Arg 20 mM, MW $\pm$ SA (n=6) und Arg 40 mM, MW $\pm$ SA (n=3) (Mann-Whitney-Test).

<b>SI und TTP</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>SI Arg 5/10/20</b>	0,045 s.
<b>SI Arg 20/40</b>	0,197 n. s.
<b>TTP 5/10/20</b>	0,045 s.
<b>TTP Arg 20/40</b>	0,1 n. s.

**Tabelle 17:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 46**. Stimulationsindex (SI) und *Time To Peak* (TTP) während der Stimulation mikroverkapselter porziner Langerhans-Inseln mit 300 mg/dl und 600 mg/dl Glukose in Ham's F12. MW±SA (Mann-Whitney-Test); 300 mg/dl Glukose (n=53); 600 mg/dl Glukose (n=17).

SI und TTP	Signifikanz
SI	0,039 s.
TTP	0,058 n. s.

**Tabelle 18:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 47a** und **Abb. 47b**. Stimulationsindex (SI), AUC B<sub>rel</sub>, AUC<sub>gesamt rel</sub> und *Time To Peak* (TTP) (in Minuten) der Insulinausschüttung für Arginin-stimulierte mikroverkapselte porzine Langerhans-Inseln in Ham's F12: Arginin, Arg 5 mM, MW±SA (n=8), Arg 10 mM, MW±SA (n=4), Arg 20 mM, MW±SA (n=12) und Arg 40 mM, MW±SA (n=10); n.t. = nicht getestet.

SI und TTP	Mann-Whitney-Test	Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test	Einfaktorielle Varianzanalyse
SI Arg 5/10/20/40	0,806 n. s.	n. t.	0,89 n. s.
AUC B <sub>rel</sub> Arg 5/40	n. t.	n. t.	0,0121 s.
AUC <sub>gesamt rel</sub> Arg 5/40	n. t.	n. t.	0,0355 s.
TTP Arg 5/10/20/40	0,975 n. s.	0,5490 n. s.	n. t.

**Tabelle 19:** Statistische Auswertung der Ergebnisse in **Abb. 49** und **Abb. 50**. Abfall der Insulinsekretion AUC B und prozentualer Anstieg des Stimulationsindex (SI) mit zunehmender Kulturdauer. Angegeben sind die AUC B und der SI (Glukose-Stimulation, s. **Abb. 48**) an den Tagen +3, +5, +7 und +11. MW±SA, Tag +3 (n=17), Tag +5 (n=17), Tag +7 (n=5), Tag +11 (n=5) (Friedman-Test).

AUC B und SI	Signifikanz
AUC B (t +3/+5/+7/+11)	0,016 s.
SI (t +3/+5/+7/+11)	0,016 s.

## **Danksagung**

Für die grosszügige finanzielle Unterstützung sowie die Bereitstellung meines Arbeitsplatzes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Prof. h. c. A. Thiede, Direktor der Chirurgischen Klinik I herzlich bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt ebenso meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. K. Ulrichs (Experimentelle Transplantations-Immunologie), die mir durch entscheidende Fragen immer wieder neue Anstösse gab und meine Arbeit mit korrigierenden Einwänden begleitete.

Allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Experimentellen Transplantations-Immunologie, die mich in meiner Arbeit unterstützt haben, gilt mein Dank. Besonders gilt er für die Entwicklung und Einarbeitung in die Handhabung des Kammersystems durch Herrn Dr. A. Kerscher, sowie die Hilfe von Frau S. Eber und Herrn Dr. V. Moskalenko, die mich regelmässig mit Zellmaterial versorgt haben.

Meinen Eltern Renate und Helmut Schlosser möchte ich für Ihre Unterstützung während der vergangenen Jahre danken. Sie haben mich in allen Umbrüchen und Veränderungen gestärkt, Grundlagen geschaffen und mir vieles ermöglicht, das ohne ihre Hilfe nicht möglich gewesen wäre. In gleicher Weise danke ich meinen Grosseltern, insbesondere Frau Helene Hiemer, die mir schon in meiner frühen Schaffensperiode fürsorglich zur Seite stand und mich bis heute kritisch begleitet. Ebenso danke ich meiner Schwester Daniela Schlosser für ihre konstruktive und intellektuelle Begleitung über die Jahre.

Der Stiftung der Deutschen Wirtschaft danke ich für die langjährige finanzielle und ideelle Förderung, die mich sowohl in den Jahren des Studiums als auch in der Phase der Promotion persönlich und beruflich geprägt hat.

## Curriculum Vitae

Name                      Stefan Schlosser  
Geboren                  10. März 1980 in Roth  
Konfession                Römisch-katholisch

### Bildungsweg

09/90 – 06/99            Mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig des Werner von Siemens Gymnasiums, Weißenburg/Bayern  
06/99                      Allgemeine Hochschulreife  
Leistungskurse: Chemie, Wirtschafts- und Rechtslehre  
07/99 – 06/00            Zivildienst im KKH Weißenburg, Innere Medizin

### Studium

10/00 – 10/05            Medizinstudium an der Julius Maximilians Universität in Würzburg  
01/03 – 03/06            Doktorarbeit in der Experimentellen Transplantations-Immunologie, Chirurgische Klinik I, Universität Würzburg bei Frau Prof. Dr. K. Ulrichs. Thema: Funktionsdiagnostik von Inselzellen des Schweins mit einer miniaturisierten Mikroperifusionskammer  
10/05 – 10/06            Studienortwechsel an die Albert Ludwigs Universität in Freiburg  
11/06                      3. Staatsexamen und ärztliche Approbation

### Praktika

02/01 – 03/01            Northern General Hospital and Royal Hallamshire Hospital, University of Sheffield, England  
09/01 – 10/01            Kreiskrankenhaus Lindau, HNO  
10/01                      Medizinische Poliklinik, Abt. für Molekulare Innere Medizin, Würzburg  
02/02 – 03/02            Kreiskrankenhaus Weißenburg i. Bayern, Innere Medizin  
04/02 – 07/02            Studentische Hilfskraft bei Prof. Drenkhahn, Institut für Anatomie, Universität Würzburg: Histologie Tutorium für Studenten  
09/03 – 10/03            Canberra Hospital, Chirurgie u. Plastische Chirurgie, University of Sydney, Canberra, Australien  
03/04 – 04/04            Rhön-Klinik Bad Neustadt a. d. Saale, Innere Medizin, Herz- und Gefäßchirurgie  
09/04 – 10/04            Santa Casa da Misericórdia, 38<sup>a</sup> Enfermaria, Rio de Janeiro, Brasilien, Plastische Chirurgie bei Prof. Pitanguy

**Praktisches Jahr**

10/05 – 02/06      Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Freiburg bei Prof. Stark  
03/06 – 06/06      Innere Medizin, University of Rochester, Medical Centre, USA  
06/06 – 10/06      Chirurgie u. Plastische Chirurgie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

**Beruflicher Werdegang**

seit 03/05            Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik I, Universitätsklinikum  
Würzburg

**Sprachkenntnisse**    Englisch, Italienisch, Portugiesisch

**Publikationen**        A. Kerscher, S. Schlosser, K. Ulrichs et al. A new miniaturized peri-  
fusion system to test the functional dynamics of endocrine cells and  
tissues. *Cytotherapy* 6 (3): 274, 2004

**Stipendien**            Stipendiat „Studienförderwerk Klaus Murmann“, Stiftung der Deut-  
schen Wirtschaft in Berlin  
Homberger-Stipendium der Universität Würzburg  
Fonds der Chemischen Industrie  
E-fellows Stipendium

Würzburg, im Mai 2007

Stefan Schlosser