

Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
aus der Klinik für Gynäkologie
Direktor: Prof. Dr. med. A. Schneider

Endotheliale Vorläuferzellen beim Mammakarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Jörn Lars Rentzsch
aus Hoyerswerda

Gutachter: 1.: Prof. Dr. Achim Schneider
2. : Prof. Dr. med. G. Schönfelder

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 15.03.2007

8 Anhang: Abkürzungen

α -SMA	α -smooth muscle actin
Ang1	Angiopoietin-1
Ang2	Angiopoietin-2
aFGF	acidic fibroblast growth factor, FGF-1
BDNF	brain derived nerve growth factor
bFGF	basic fibroblast growth factor, FGF-2
BRCA1 & 2	breast cancer Tumorgene $\frac{1}{2}$
BSA	bovines Serumalbumin
CA 15-3	cancer antigen 15-3
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CEP	circulating endothelial precursor cell
Dil	1,1'-Dioctadecyl-1-3,3,3',3'-tetramethyl-indocarbocyanin-perchlorat
Dil-Ac-LDL	fluoreszenzmarkiertes (Dil) acetyliertes low density lipoprotein
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EGF	epidermal growth factor
EPC	endothelial progenitor cell
FACS	fluorescence-activated cell sorting
FGF	fibroblast growth factor
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
Flk1	fetal liver kinase 1
Flt1	<i>fms</i> -like tyrosine kinase receptor 1
FSC	forward scatter
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	granulocyte-monocyte colony stimulating factor
HGF	hepatocyte growth factor
HIF-1	hypoxie-induzierter Transkriptionsfaktor
ICAM	intracellular adhesion molecule
IGF-1	insulin-like growth factor
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
KDR	kinase-insert domain containing receptor
LDL	low density lipoprotein

LPA	lyophosphatidic acid
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
MHC-II	major histocompatibility complex II
MMP 9	Matrixmetalloproteinase 9
NG2	melanom-assoziiertes Antigen
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1
PBS	phosphate-buffered saline
PDGF	platelet-derived growth factor
PDGFR- β	platelet-derived growth factor receptor β
PE	Phycoerithrin
PECAM	platelet endothelial cell adhesion molecule
PEDF	pigment epithelium-derived factor
PF-4	platelet factor-4
Pgl ₂	Prostacyclin
PIGF	placenta growth factor
SSC	side scatter
t-PA	tissue plasminogen activator
TGF- α	transforming growth factor- α
TGF- β	transforming growth factor- β
Tie2	tyrosine kinase 2
TIMP	tissue inhibitors of metalloproteinase
TNF α	tumor necrosis factor α
TPO	Trombopoietin
TSP	Thrombospondin
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VE-cadherin	vascular endothelial cadherin
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VPF	vascular permeability factor
vW-Faktor	von Willebrand Faktor, Faktor VIII

9 Anhang: Abbildungen

Abb. 1: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2000	1
Abb. 2: Schematische Darstellung der bei der Vaskulogenese stattfindenden Prozesse	6
Abb. 3: Darstellung der Interaktion hämatopoetischer Stammzellen und endothelialer Vorläuferzellen am Beispiel der Tumorangiogenese	7
Abb. 4: Modell zur Regulation der Tumorangiogenese	9
Abb. 5: Wandaufbau von Tumorgefäßen	10
Abb. 6: Mechanismen der Entstehung von Blutgefäßen in Tumoren	11
Abb. 7: Schritte der Tumorangiogenese	13
Abb. 8: Darstellung der Ko-Mobilisation von hämatopoetischen Stammzellen und endothelialen Vorläuferzellen	15
Abb. 9: Varianten der Entstehung interstitieller Gewebesäulen	16
Abb. 10: Differenzierung endothelialer Vorläuferzellen (EPC)	19
Abb. 11: MMP-9 vermittelte Freisetzung des löslichen Kit-Liganden (sKitL)	20
Abb. 12: Die VEGF – Familie und ihre Rezeptoren	23
Abb. 13: Altersverteilung	26
Abb. 14: Das optische System eines Durchflußzytometers	29
Abb. 15: FACScan und FACSmate der Firma Becton Dickinson	30
Abb. 16: Darstellung der Emissionsspektren der am häufigsten verwendeten Fluorochrome	30
Abb. 17: Der MACS Versuchsaufbau	32
Abb. 18: Prinzip der magnetischen Zellisolierung	33
Abb. 19: Aufgetrenntes Vollblut nach der Zentrifugation	34
Abb. 20: Prinzip des Biotin-Streptavidin Systems	37
Abb. 21: Prinzip Sandwich – ELISA	39
Abb. 22: Mikrotiterplatte und Bearbeitungsschema (Kontrollen [Ko], Standard [ST], Patientenmaterial [Pat])	40
Abb. 23: Differenzierung der einzelnen Zellpopulationen innerhalb der mononukleären Zellfraktion	44
Abb. 24: Setzen des Gates um die Zellpopulation der Lymphozyten	45
Abb. 25: Darstellung der Isotypenkontrolle	45

Abb. 26: Direkter Vergleich der FACS-Analyse von einer Karzinompatientin mit einer Probandin aus der Kontrollgruppe	46
Abb. 27: Erklärung der Boxplot-Darstellungen	47
Abb. 28: Boxplot-Darstellung der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zur Diagnose	48
Abb. 29: Boxplot-Darstellung der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zur Histologie	49
Abb. 30: Boxplot-Darstellung der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum T-Stadium	50
Abb. 31: Boxplot-Darstellung der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum Lymphknotenstatus	51
Abb. 32: Boxplot-Darstellung der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum Östrogen-Rezeptorstatus	51
Abb. 33: Boxplot-Darstellung der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum HER-2-neu-Rezeptorstatus	52
Abb. 34: Boxplot-Darstellungen der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum Menopausenstatus	54
Abb. 35: Darstellung der intaindividuellen Verläufe	55
Abb. 36: Typisches Bild von FACS- Analysen nach der Auftrennung des Vollblutes	56
Abb. 37: Eingrenzung der CD34⁺ Zellen innerhalb der Lymphozytenpopulation	57
Abb. 38: FACS-Analyse der CD34⁺CD133⁺ Zellen bei einer Karzinompatientin	57
Abb. 39: Boxplot-Darstellungen der CD34⁺CD133⁺ Zellen im Bezug zur Diagnose	58
Abb. 40: FACS-Analyse der vWF⁺ Zellen nach 3 Wochen Zellkultur	59
Abb. 41: Fluoreszenzaufnahme (oben) und lichtmikroskopische Aufnahme (unten) einer mit Dil-Ac-LDL gefärbten Zellkultur	60
Abb. 42: Boxplot-Darstellungen der VEGF-Serumkonzentration auf der y-Achse im Vergleich der Hauptgruppen auf der x-Achse	61
Abb. 43: Boxplot-Darstellungen der bFGF-Serumkonzentration auf der y-Achse im Vergleich der Hauptgruppen auf der x-Achse	62

10 Anhang: Tabellen

Tab. 1: Inzidenz und Mortalität von Brustdrüsenkrebs nach Altersgruppen, Deutschland 2000	1
Tab. 2: Substanzen, deren Bildung durch Endothelzellen erfolgt	4
Tab. 3: Charakteristika der Probanden	27
Tab. 4: Klinische und histologische Charakteristika der 49 Karzinompatientinnen	28
Tab. 5: Farbstoffe mit Anwendung in der Durchflußzytometrie	30
Tab. 6: Mikrotiterplatte und Bearbeitungsschema (Kontrollen [Ko], Standard [ST], Patientenmaterial [Pat])	40
Tab. 7: Normalwerte des Herstellers (VEGF-ELISA)	41
Tab. 8: Präzision VEGF-ELISA	42
Tab. 9: Normalwerte des Herstellers (bFGF-ELISA)	43
Tab. 10: Präzision bFGF-ELISA	43
Tab. 11: Statistik der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zur Diagnose	48
Tab. 12: Statistik der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zur Histologie	49
Tab. 13: Statistik der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum T-Stadium	50
Tab. 14: Statistik der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum Lymphknotenstatus	50
Tab. 15: Statistik der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum Östrogen-Rezeptorstatus	52
Tab. 16: Statistik der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum HER-2-neu-Rezeptorstatus	53
Tab. 17: Statistische Auswertung vom Einfluss der Menopause auf die Anzahl der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im peripheren Blut	53
Tab. 18: Intraindividuelle Verlaufsbeobachtung	55
Tab. 19: Statistische Auswertung des CD34⁺CD133⁺ Zellenanteil im peripheren Blut im Bezug zur Diagnose	58
Tab. 20: Statistische Auswertung der VEGF-Serumkonzentration im Bezug zur Diagnose	62
Tab. 21: Statistische Auswertung der bFGF-Serumkonzentration im Bezug zur Diagnose	63

11 Anhang: Statistik

11.1 Statistik der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zur Diagnose

Quantilen

Diagnose	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
Karzinom	0,02	0,088	0,27	0,41	0,69	0,912	1,21
Kontrolle	0,04	0,058	0,08	0,135	0,2275	0,333	0,7
Benigne B.	0,1	0,109	0,1475	0,26	0,3075	0,4	0,43

Mittelwerte und Standardabweichungen

Diagnose	Fallzahl	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
Karzinom	47	0,450638	0,278657	0,04065	0,36882	0,53245
Kontrolle	28	0,175000	0,136721	0,02584	0,12199	0,22801
Benigne B.	12	0,241667	0,097312	0,02809	0,17984	0,30350

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests

Diagnose	Fallzahl	Score Sum	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
Karzinom	47	2212,5	47,0745	4,668
Kontrolle	28	637,5	22,7679	-4,668

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
637,5	-4,66815	<,0001

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
21,8428	1	<,0001

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Test

Diagnose	Fallzahl	Score Sum	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
Karzinom	47	1552,5	33,0319	2,675
Benigne B.	12	217,5	18,1250	-2,675

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
217,5	-2,67472	0,0075

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
7,2046	1	0,0073

11.2 Statistik der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum histologischen Typ

Quantilen

Histologie	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
inv.duktal	0,02	0,082	0,24	0,41	0,6	0,918	1,21
inv.lobulär	0,13	0,13	0,35	0,44	0,71	0,86	0,86

Mittelwerte und Standardabweichungen

Histologie	Fallzahl	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
inv.duktal	40	0,443171	0,290228	0,04533	0,35156	0,53478
inv.lobulär	7	0,514286	0,250922	0,09484	0,28222	0,74635

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Test

Histologie	Fallzahl	Score Sum	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
inv.duktal	40	981	23,9268	-0,672
inv.lobulär	7	195	27,8571	0,672

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
195	0,67212	0,5015

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
0,4716	1	0,4923

11.3 Statistik der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum T-Stadium**Quantilen**

T-Stadium	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1	0,02	0,06	0,095	0,35	0,47	0,92	0,92
2	0,08	0,136	0,28	0,48	0,7	0,902	0,98
3	0,34	0,34	0,38	0,51	1,035	1,21	1,21
4	0,36	0,36	0,36	0,38	0,44	0,44	0,44

Mittelwerte und Standardabweichungen

T-Stadium	Fallzahl	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
x	1	0,350000				
1	17	0,357059	0,281686	0,06832	0,21223	0,5019
2	21	0,487619	0,258880	0,05649	0,36978	0,6055
3	5	0,668000	0,362174	0,16197	0,21830	1,1177
4	3	0,393333	0,041633	0,02404	0,28991	0,4968

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Test

T-Stadium	Fallzahl	Score Sum	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
1	17	312,5	18,3824	-1,969
2-4	29	768,5	26,5000	1,969

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
312,5	-1,96928	0,0489

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
3,9230	1	0,0476

11.4 Statistik der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum Lymphknotenstatus**Quantilen**

Status	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
0	0,02	0,073	0,1075	0,385	0,5325	0,905	0,92
1	0,13	0,174	0,35	0,47	0,7	0,966	1,21

Mittelwerte und Standardabweichungen

Status	Fallzahl	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
x	4	0,297500				
0	22	0,409545	0,288254	0,06146	0,28174	0,53735
1	21	0,522857	0,274466	0,05989	0,39792	0,64779

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Test

Status	Fallzahl	Score Sum	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
x	4			
0	22	293,5	16,3056	-1,459
1	21	409,5	21,5526	1,459

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
293,5	-1,45917	0,1445

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
2,1738	1	0,1404

11.5 Statistik der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum Östrogen-Rezeptorstatus**Quantilen**

Status	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
negativ	0,11	0,11	0,35	0,49	0,69	1,21	1,21
positiv	0,02	0,08	0,25	0,41	0,69	0,91	0,98

Mittelwerte und Standardabweichungen

Status	Fallzahl	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
negativ	7	0,535714	0,345005	0,13040	0,21664	0,85479
positiv	39	0,437692	0,271074	0,04341	0,34982	0,52556
nicht bestimmt	1	0,36				

11.6 Statistik der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im Bezug zum HER-2-neu-Rezeptorstatus**Quantilen**

Status	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
1	0,02	0,084	0,24	0,41	0,69	0,894	0,98
2	0,36	0,36	0,36	0,64	0,92	0,92	0,92
3	0,07	0,07	0,1575	0,41	0,6525	1,21	1,21

Mittelwerte und Standardabweichung

Status	Fallzahl	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
1	33	0,439697	0,273216	0,04756	0,343	0,5366
2	2	0,640000	0,395980	0,28000	-2,918	4,1977
3	8	0,465000	0,365943	0,12938	0,159	0,7709
nicht bestimmt	4	0,417500				

11.7 Statistische Auswertung vom Einfluss der Menopause auf die Anzahl der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im peripheren Blut**Quantilen (Kontrollgruppe)**

Menopause	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
peri	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22
post	0,06	0,06	0,075	0,115	0,2175	0,663	0,7
prä	0,04	0,04	0,0775	0,13	0,1875	0,295	0,36

Mittelwerte und Standardabweichungen (Kontrollgruppe)

Menopause	Fallzahl	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
peri	1	0,220000				
post	11	0,185000	0,197892	0,06258	0,04344	0,32656
prä	16	0,140714	0,085437	0,02283	0,09138	0,19004

Quantilen (benigne Brustdrüsenenerkrankungen)

Menopause	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
post	0,1	0,106	0,14	0,26	0,35	0,454	0,46
prä	0,26	0,26	0,26	0,28	0,33	0,33	0,33

Mittelwerte und Standardabweichungen (benigne Brustdrüsenenerkrankungen)

Menopause	Fallzahl	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
post	9	0,258182	0,122867	0,03705	0,17564	0,34073
prä	3	0,290000	0,036056	0,02082	0,20043	0,37957

Quantilen (maligne Brustdrüsenenerkrankungen)

Menopause	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
peri	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41
post	0,02	0,081	0,255	0,395	0,69	0,915	1,21
prä	0,23	0,23	0,3275	0,485	0,595	0,91	0,91

Mittelwerte und Standardabweichungen (maligne Brustdrüsenenerkrankungen)

Menopause	Fallzahl	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
peri	1	0,410000				
post	40	0,445250	0,290764	0,04597	0,35226	0,53824
prä	6	0,493333	0,228444	0,09326	0,25360	0,73307

11.8 Statistische Auswertung des CD34⁺CD133⁺ Zellenanteil im peripheren Blut im Bezug zur Diagnose

Quantilen

Diagnose	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
Karzinom	0,1	0,1	0,1	0,2	0,47	0,654	0,69
Kontrolle	0,13	0,13	0,155	0,2	0,225	0,23	0,23

Mittelwerte und Standardabweichungen

Diagnose	Fallzahl	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
Karzinom	11	0,309091	0,207820	0,06266	0,16948	0,44871
Kontrolle	5	0,192000	0,039623	0,01772	0,14280	0,24120

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Test

Diagnose	Fallzahl	Score Sum	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
Karzinom	11	97	8,81818	0,342
Kontrolle	5	39	7,80000	-0,342

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
39	-0,34188	0,7324

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
0,1591	1	0,6900

11.9 Statistische Auswertung der VEGF-Serumkonzentration

Quantilen

Diagnose	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
Karzinom	1,19	18,352	44,725	94,42	228,42	409,732	763,8
Kontrolle	4,97	4,97	8,7725	30,193	54,7925	592,67	592,67
Benigne B.	8,75	8,75	19,79	76,81	114,8775	119,6	119,6

Mittelwerte und Standardabweichungen

Diagnose	Fallzahl	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
Karzinom	25	155,558	171,775	34,355	84,65	226,46
Kontrolle	8	97,681	200,928	71,039	-70,30	265,66
Benigne B.	4	70,493	49,819	24,910	-8,78	149,77

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Test

Diagnose	Fallzahl	Score Sum	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
Karzinom	25	477	19,0800	2,163
Kontrolle	8	84	10,5000	-2,163

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
84	-2,16343	0,0305

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
4,7718	1	0,0289

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Test

Diagnose	Fallzahl	Score Sum	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
Benigne B.	4	45	11,2500	-0,917
Karzinom	25	390	15,6000	0,917

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
45	-0,91706	0,3591

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
0,9000	1	0,3428

11.10 Bestimmung der Korrelation von VEGF-Serumkonzentration zum Anteil der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im peripheren Blut

Korrelationen

	VEGFR2/CD34	VEGF
VEGFR2/CD34	1,0000	-0,2109
VEGF	-0,2109	1,0000

11.11 Statistische Auswertung der bFGF-Serumkonzentration

Quantilen

Diagnose	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
Benigne B.	4,63	4,63	4,945	6,905	13,755	15,7	15,7
Karzinom	0,17	1,39	2,745	9,06	13,235	20,876	30,96
Kontrolle	1,92	1,92	2,2825	3,105	4,99	6,96	6,96

Mittel und Standardabweichungen

Diagnose	Fallzahl	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
Benigne B.	4	8,53500	4,96523	2,4826	0,6342	16,436
Karzinom	25	9,49440	7,65784	1,5316	6,3334	12,655
Kontrolle	8	3,68500	1,72663	0,6105	2,2415	5,129

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Test

Diagnose	Fallzahl	Score Sum	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
Benigne B.	4	57	14,2500	-0,158
Karzinom	25	378	15,1200	0,158

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
57	-0,15811	0,8744

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
0,0360	1	0,8495

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Test

Diagnose	Fallzahl	Score Sum	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
Karzinom	25	470	18,8000	1,869
Kontrolle	8	91	11,3750	-1,869

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
91	-1,86937	0,0616

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
3,5735	1	0,0587

11.12 Bestimmung der Korrelation von bFGF-Serumkonzentration zum Anteil der VEGFR2⁺CD34⁺ Zellen im peripheren Blut

Korrelationen

	VEGFR2/CD34	bFGF
VEGFR2/CD34	1,0000	-0,2265
bFGF	-0,2265	1,0000

11.13 Bestimmung der Korrelation von bFGF-Serumkonzentration zur VEGF-Serumkonzentration

Spearman Rho

Variable	by Variable	Spearman Rho	Prob> Rho
b-FGF	VEGF	0,2544	0,1232

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Christiane Richter-Ehrenstein für die Betreuung dieser Promotion. Sie stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite, was keineswegs eine Selbstverständlichkeit ist. Auch Ihre Hilfe bei vielen anderen Dingen bedeutete mir sehr viel in dieser Zeit.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Achim Schneider bedanken, dass ich meine Promotion in seiner Abteilung anfertigen durfte.

Herrn Prof. Dr. Gilbert Schönfelder vom Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité, Campus Benjamin Franklin, danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Bei Herrn Jessie Webb möchte ich mich für die nette Arbeitsatmosphäre bedanken. Seine Ratschläge bei vielen größeren und kleineren Problemen waren für mich unschätzbar.

Andrea Klau danke ich für die gute Zusammenarbeit, insbesondere für die labortechnische Einarbeitung.

Für die Freundschaft während meines gesamten Studiums, welche diese Zeit leicht gemacht hat, danke ich Jens Badewien.

Mein größter Dank gebührt meinen Eltern, Adelheid und Peter Rentzsch, sowie meiner Schwester Brit für ihre unermüdliche Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung. Ohne Ihre Hilfe wäre nichts von alledem möglich gewesen.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe, dass die Arbeit auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Jörn Rentzsch

Berlin, den

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.