

Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
aus dem Institut für Infektionsmedizin  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Helmut Hahn

Experimentelle Untersuchungen zur Morphologie, Histopathologie und Immunologie der  
Tungiasis

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

vorgelegt von  
Lars- Henrik Witt  
aus Hamburg

Referent: Prof. Dr. med. Prof.h.c. H. Feldmeier

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Mielke

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 23.03.2007

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis .....	1
2	Einleitung .....	2
2.1	Historischer Überblick .....	2
2.2	Epidemiologie: Verbreitung, Einfluss von Umwelt- und Sozialfaktoren .....	3
2.3	Biologie von <i>T. penetrans</i> .....	6
2.4	Natürlicher Krankheitsverlauf und klinische Befunde .....	8
2.5	Behandlung und Prävention der Tungiasis .....	11
2.6	Entzündungsreaktion der Tungiasis .....	12
2.7	Zielsetzung .....	13
2.8	Methodischer Ansatz .....	13
2.9	Vorwegzusammenfassung .....	13
3	Material und Methoden .....	15
3.1	Studiengebiete .....	15
3.1.1	Favela Vicente Pinzón II .....	15
3.1.2	Fischerdorf Balbino .....	16
3.2	Versuchstiere und Infektionsmodell .....	18
3.3	Klinische Untersuchungen .....	19
3.4	Histopathologische Untersuchungen .....	19
3.4.1	Biopsien .....	19
3.4.2	Histopathologie .....	20
3.5	Bestimmung der Infektionsparameter .....	20
3.5.1	Serumgewinnung .....	20
3.5.2	Bestimmung der Zytokine im Serum .....	21
3.6	Morphologische Beschreibung .....	22
3.6.1	Entomologische Methoden .....	22
3.6.2	Rasterelektronenmikroskopie .....	23
3.7	Datenverwaltung und statistische Auswertung .....	24
3.8	Ethik .....	24
4	Ergebnisse .....	25
4.1	Experimentelle Infektion von Wistarratten mit <i>T. penetrans</i> .....	25
4.1.1	Käfigmodell .....	25
4.1.2	Feldversuch .....	26
4.2	Natürlicher Krankheitsverlauf .....	28

4.2.1	Verteilung und Topographie der Penetrationen.....	28
4.2.2	Beziehung zwischen Klinik, Pathologie und morphologische Beschreibung im direkten Vergleich .....	30
4.2.3	Stadieneinteilung analog der Fortaleza- Klassifikation .....	35
4.3	Zytokinkonzentrationen in experimentell mit <i>T.penetrans</i> infizierten Wistarratten ....	36
4.3.1	Zytokinkonzentrationen im Serum während des natürlichen Krankheitsverlaufes .. .....	36
4.3.2	Zytokinkonzentrationen im Serum nach Silikonölapplikation.....	43
5	Diskussion .....	57
5.1	Experimentelle Tungiasis in einem Rattenmodell.....	57
5.2	Natürlicher Krankheitsverlauf bei der Wistarratte; Vergleich mit dem beim Menschen . .....	59
5.3	Zytokinantwort bei der Wistarratte.....	64
6	Zusammenfassung .....	68
7	Literaturverzeichnis .....	71
8	Anhang .....	78
8.1	Tabellenverzeichnis .....	78
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	79
8.3	Lebenslauf .....	84
8.4	Publikationsliste.....	85
8.5	Selbstständigkeitserklärung.....	86
8.6	Danksagung .....	87

# 1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BSA	bovine serum albumin (Rinderserumalbumin)
CD	cluster of differentiation (Zelloberflächenantigene)
CINC	cytokine-induced neutrophil chemoattractant
CPD	critical point drying (Kritische- Punkt- Trocknung)
d	Tag(e)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FK	Fortaleza-Klassifikation
h	Stunde(n)
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IQR	interquartile range (Interquartilabstand)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KV	Kilovolt
LM	Lichtmikroskop
MHC	major histocompatibility complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
mRNS	Boten- Ribonukleinsäure
PBS	phosphate buffered saline (Phosphat- gepufferte- Salzlösung)
REM	Rasterelektronenmikroskopie
SD	Standardabweichung
Th- Zellen	T- Helferzellen
TNF	Tumor- Nekrose- Faktor
Tween 20	Polyoxyethylen- sorbitan-monolaunat

## 8 Anhang

### 8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fortaleza- Klassifikation der humanen Tungiasis mit der Darstellung der klinischen, histopathologischen und entomologischen Merkmale .....	9
Tabelle 2: Penetrationsraten von <i>T. penetrans</i> bei der Wistarratte im Käfigmodell.....	25
Tabelle 3: Beschreibung der Käfigstandorte im Fischerdorf Albino.....	26
Tabelle 4: Penetrationsraten von <i>T. penetrans</i> bei der Wistarratte im Feldversuch .....	27
Tabelle 5: Penetrationslokalisationen von <i>T. penetrans</i> bei der Wistarratte .....	29
Tabelle 6: Topographische Verteilung der Penetrationslokalisationen von <i>T. penetrans</i> an der Extremität der Wistarratte.....	29
Tabelle 7: Zusammenfassung des klinischen, histopathologischen und entomologischen Merkmale der Tungiasis bei der Wistarratte.....	32
Tabelle 8: Vergleichende Übersicht der Stadieneinteilung und des Zeitverlaufes der Tungiasis bei der Wistarratte und beim Menschen .....	36
Tabelle 9: Die, der Zytokinratio zugrunde liegenden Serumkonzentrationen von TNF- $\alpha$ , IL-10 und CINC (pg/ml) in Wistarratten nach Infektion mit <i>T. penetrans</i> (es ist der Median dargestellt).....	43
Tabelle 10: Zytokinratio von TNF- $\alpha$ und IL-10, respektive TNF- $\alpha$ und CINC, bei der Tungiasis der Wistarratte während des natürlichen Krankheitsverlaufes .....	43
Tabelle 11: Veränderung der Zytokinkonzentrationen bei unbehandelten, mit <i>T. penetrans</i> infizierten Wistarratten, im Vergleich zu Wistarratten, die mit Silikonöl behandelt wurden (es ist jeweils der Median dargestellt) .....	44

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verbreitung von <i>T. penetrans</i> : Die hellgrauen Zonen beschreiben Länder mit sporadischem Auftreten oder unklarer epidemiologischer Situation, in den dunkelgrau hinterlegten Gebieten ist Tungiasis endemisch (Franck <i>et al.</i> 2003).....	4
Abb. 2: Schematische Darstellung von <i>Tunga penetrans</i> (Weibchen, Mes= Metepisternum, Ms= Metasternum, Mp= Metepimer, SI-IV= Stigmen des Hinterleibes, Co= Coxa, Fe= Femur, Ti= Tibia, modifiziert nach Linardi 2000) .....	7
Abb. 3: Endemiegebiet Favela Vicente Pinzón II .....	17
Abb. 4: Endemiegebiet Fischerdorf Balbino.....	17
Abb. 5: Exposition von Wistarratten im Fischerdorf Balbino.....	17
Abb. 6: Dokumentation der Läsionen im Endemiegebiet Favela Vicente Pinzón .....	17
Abb. 7: Darstellung der Anzahl der <i>T. penetrans</i> Läsionen bei der Wistarratte in Abhängigkeit von den Käfigstandorten (die Kreuze stellen den Median dar, die Charakteristika der Käfigstandorte sind in Tabelle 3 beschrieben).....	27
Abb. 8: Zeitverlauf der Serumkonzentration von TNF- $\alpha$ in Wistarratten nach Infektion mit <i>T. penetrans</i> .....	37
Abb. 9: Zeitverlauf der Serumkonzentration von IL-1 $\beta$ in Wistarratten nach Infektion mit <i>T. penetrans</i> .....	37
Abb. 10: Zeitverlauf der Serumkonzentration von IFN- $\gamma$ in Wistarratten nach Infektion mit <i>T. penetrans</i> .....	38
Abb. 11: Zeitverlauf der Serumkonzentration von CINC in Wistarratten nach Infektion mit <i>T. penetrans</i> .....	38
Abb. 12: Zeitverlauf der Serumkonzentration von IL-4 in Wistarratten nach Infektion mit <i>T. penetrans</i> .....	39
Abb. 13: Zeitverlauf der Serumkonzentration von IL-10 in Wistarratten nach Infektion mit <i>T. penetrans</i> .....	39
Abb. 14: Der Quotient der Serumkonzentrationen von TNF- $\alpha$ und IL-10 respektive von TNF- $\alpha$ und CINC in Wistarratten nach Infektion mit <i>T. penetrans</i> .....	42
Abb. 15 (I, 3h): Ballen unterhalb der zweiten Zehe, Penetration (4x).....	45
Abb. 16 (I, 3h): Ballen, Penetration im Winkel von ca. 45° zur Hautoberfläche (40x).....	45
Abb. 17 (I, 3h): Ein aus dem Gewebe entfernter Parasit, mit beginnender Hypertrophie der kranialen Abdominalsegmente (40x).....	45
Abb. 18 (I, 6-7 h): Ballen unterhalb der zweiten Zehe, Penetrationswinkel ca. 70° (3x).....	45

Abb. 19 (I, 7h): Penetrationswinkel 80 bis 90° (40x).....	45
Abb. 20 (I, 9h): Ballen unterhalb der zweiten Zehe, Penetration in einem Winkel von etwa 90° (vgl. Abb 15, 6x).....	45
Abb. 21 (I, 9h): Ballen unterhalb der ersten Zehe, Penetration (Pfeil), im Hintergrund blutsaugender männlicher Floh (6,7 x).....	46
Abb. 22 (I, 12h): Distales Ende zweiter Zeh, die Penetration ist abgeschlossen, die kaudalen Abdominalsegmente überragen die Hautoberfläche (Pfeil, 15x).....	46
Abb. 23 (II, 18 h): Ballen, Penetration abgeschlossen, deutliches Erythem (2x).....	46
Abb. 24 (II, 18 h): Schwellung der kranialen Abdominalsegmente (Parasit aus Wirtsgewebe entfernt, 40x).....	46
Abb. 25 (II, 1 Tag): Die kaudalen Abdominalsegmente überragen die Hautoberfläche (40x)....	46
Abb. 26 (IIIa, 2-3 Tage): An der medialen Seite des Ballens befinden sich mehrere Läsionen (Pfeile), die oberen sind 2 Tage, die unteren 3 Tage alt (2x).....	46
Abb. 27 (IIIa, 4 Tage): Zweiter Zeh distal, Auscheidung eines Fäzesfadens (Pfeil), Ödem, Erythem (14x).....	47
Abb. 28 (IIIa, 5 Tage): Ballen, leichtes Erythem und Ödem (vgl. Abb. 15 und Abb. 20, 2x)....	47
Abb. 29 (IIIa, 7 Tage): Fünfter Zeh distal, Erythem und Ödem, Pulsationsphänomen (s.Tab. 1) bei neun Uhr (Pfeil, 2x).....	47
Abb. 30 (IIIb, 9 Tage): Ballen, deutliche Volumenzunahme des Flohs, ausgeprägtes Ödem; parallel-elastische Konsistenz, radiäre Streifen (2x).....	47
Abb. 31 (IIIb, 11 Tage ): Ballen, zunehmende Veränderung der Konsistenz, Ausbildung einer zentrodorsalen Konkavität (4x).....	47
Abb. 32 (IIIb, 15 und 7 Tage): Ausgeprägtes Ödem beidseits, bei der älteren Läsion (links) zeigt sich eine Desquamation und Nekrotisierung im Randbereich. Rechts deutliches Pulsationsphänomen auf vier Uhr (4x).....	47
Abb. 33 (IVa, 16 Tage): Zunehmende Schwarzfärbung als Zeichen einer Devitalisierung des Flohes (2x).....	48
Abb. 34 (IVa, 17 und 20): Rechts die ältere Läsion. Trotz avitaler Parasiten deutliche Entzündungszeichen, proximal beidseits starke Ödeme und nekrotisches Gewebe.....	48
Abb. 35 (IVb, 22 Tage): abgestorbener Parasit (2x).....	48
Abb. 36 (IVb, 26 Tage): Reste der Flöhe und nekrotische Hautanhangsgebilde, keine Entzündungszeichen mehr (2x).....	48
Abb. 37 (V, 26 Tage): Läsion im Bereich des distalen Ballens, kein Parasit mehr vorhanden, auf dem Grund befinden sich noch Eier (4x).....	48

Abb. 38 (V, 30 Tage): Zirkuläre Vertiefung im Bereich des medialen Ballens (Pfeil, 2x).....	48
Abb. 39 (I, 3h): Beginn der Größenzunahme der kranialen Abdominalsegmente (120x).....	49
Abb. 40 (I, 3h): Beginnende Hypertrophie der kranialen Abdominalsegmente (Pfeil, 140x).....	49
Abb. 41 (I, 7h): Leichte Größenzunahme der Abdominalsegmente drei und vier, die Intersegmentalhaut vergrößert sich (Pfeil, 120x).....	49
Abb. 42 (I, 8h): Deutliche Volumenzunahme der Abdominalsegmente drei und vier (Pfeil, 120x).....	49
Abb. 43 (I, 12h): Die Abdominalsegmente drei und vier nehmen an Größe zu und weichen auseinander (Pfeile, 120x, Parasit bei der Präparation gestaucht).....	49
Abb. 44 (I, 12h): Weitere Größenzunahme der Abdominalsegmente drei und vier (Pfeile, 120x, die hinteren Segmente sind bei der Präparation luxiert).....	49
Abb. 45 (I, 18h): Auseinanderweichen und weitere Größenzunahme der Abdominalsegmente drei und vier (120x).....	50
Abb. 46 (II, 1Tag): Schwellung der kranialen Abdominalsegmente (120x, Parasit bei der Präparation medial deformiert).....	50
Abb. 47 (II, 1Tag): Dorsalansicht des penetrierten Parasiten mit umgebender Epidermis. Der Abdominalkonus überragt das Stratum corneum (430x).....	50
Abb. 48 (IIIa, 2Tage): Die Hypertrophiezone der Abdominalsegmente drei und vier überragt die kranialen Flohanteile (120x).....	50
Abb. 49 (IIIa, 3 Tage): Ausgeprägte Hypertrophie der Abdominalsegmente drei und vier, Neosom bei der Präparation getaucht.....	50
Abb. 50 (IIIa, 3 Tage): Darstellung des Kopfes aus Abb. 49 (270x, Ne=Neosom, Pm= Palpus maxillaris, Ep= Epipharynx).....	50
Abb. 51 (IIIa, 4 Tage): Unterhalb der Kralle (Stern) penetrierter Parasit (Pfeil). Der Abdominalkonus überragt das Stratum corneum (65x).....	51
Abb. 52 (IIIb, 12 Tage): Aus dem Gewebe entfernter adulter, hypertrophierter Floh. Der Pfeil zeigt auf den Kopf des Parasiten.....	51
Abb. 53 (IIIb, 19 Tage): Maximal hypertrophierter Floh ( 30x, dorsal haftet Wirtsgewebe auf der Flohoberfläche).....	51
Abb. 54 (IIIb, 19 Tage): Die maximal hypertrophierten Abdominalsegmente drei und vier überragen den Kopf, die thorakalen Segmente sind nach kranial gestaucht (120x, Vergrößerung aus Abb. 53).....	51
Abb. 55 (IVa, 21 Tage): Involution.....	51
Abb. 56 ( IVb, 24 Tage): Abgestorbener, geschrumpfter Parasit (32x).....	51

Abb. 57 (I, 12h): Intraepidermal (e) liegt ein Floh (Tp), keine Entzündungszeichen (40x, b= Basalmembran, Sc= Stratum corneum).....	52
Abb. 58 (II, 2 Tage): Der Parasit (Tp) liegt intraepidermal (e) in der Umgebung Infiltration von Granulozyten (16x, b= Basalmembran, Sc= Stratum corneum).....	52
Abb. 58a (Ausschnittvergrößerung Abb. 58): Dermales, granulozytäres Infiltrat, die parasitäre Läsion stellt sich am oberen Bildrand dar (200x, nG= neutrophile Granulozyten).....	55
Abb. 58b (Ausschnittvergrößerung Abb.58): Am oberen Bildrand stellt sich das Chitinexoskeletton (c) des Parasiten dar, dermal ist ein granulozytäres Infiltrat zu erkennen (240x, nG= neutrophile Granulozyten).....	55
Abb. 59 (Ausschnittvergrößerung Abb.58): Granulozytäres Infiltrat (I) im Randbereich der Läsion (160x, b= Basalmembran).....	52
Abb. 60 (IIIa, 3 Tage): Der Floh (Tp) liegt intraepidermal (e), die Basalmembran ist intakt (16x, b= Basalmembran, Sc= Stratum corneum).....	52
Abb. 60a (Ausschnittvergrößerung Abb.60): Dermales, entzündliches Infiltrat, am rechten Bildrand befindet sich der intraepidermal liegende Floh (240x, nG= neutrophile Granulozyten).....	55
Abb. 60b (Ausschnittvergrößerung Abb. 60): Dermales Infiltrat in der unmittelbaren Umgebung der ektoparasitären Läsion (240x, nG= neutrophile Granulozyten, Mz= Mastzelle) .....	56
Abb. 61 (Ausschnittvergrößerung Abb. 60): An der Grenze zwischen Chitinexoskeletton (c) und Dermis zeigt sich ein granulozytäres Infiltrat (I, 100x, b= Basalmembran, Sc= Stratum corneum).....	52
Abb. 62 (IIIa, 5 Tage): Der Parasit (Tp) ist in die Dermis eingedrungen, die Basalmembran (b) ist in ihrer Kontinuität unterbrochen. In den lateralen Anschnitten ist die Epidermis (e) zu sehen (16x).....	52
Abb. 63 (Ausschnittvergrößerung Abb. 62): Anschnitt der Mundwerkzeuge des Flohes in den oberen Schichten der Dermis (100x).....	53
Abb. 64 (Ausschnittvergrößerung Abb. 62): Granulozytäres Infiltrat (I) und Neovaskularisierung (g) im Randbereich der Läsion (160x).....	53
Abb. 65 (IIIa, 7 Tage): Der Flohkörper (Tp) wurde bei der Präparation zerstört, das Infiltrat (I) reicht bis an den Knochen der Endphalanx (p), ohne diese ganz zu erreichen (16x).....	53
Abb. 66 (IIIa, 7 Tage): In der unmittelbaren Umgebung des Parasiten (Tp) zeigt sich ein Infiltrat (I) aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten in der Dermis (100x).....	53
Abb. 67 (IIIb, 9 Tage): Das Chitinexoskeletton (c) des Flohes und umgebende Entzündungsreaktion (I), die Epidermis (e) ist durchbrochen (40x, b= Basalmembran, Sc= Stratum corneum).....	53

- Abb. 68 (Vergrößerung der Entzündungsreaktion aus Abb. 67): Anfärbung von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten und einer Fremdkörperriesenzelle (Pfeil, 160x).....53
- Abb. 69 (IIIb, 16 Tage): Vollständig erhaltener Parasit (Tp), die Epidermis (e) ist teilweise in ihrer Kontinuität unterbrochen, es befindet sich ein entzündliches Infiltrat in der Dermis (16x, b= Basalmembran, Sc= Stratum corneum).....54
- Abb. 70 (Vergrößerung aus Abb. 69): Übergang vom Chitinexoskeleton (c) zur Dermis (d), die Epidermis ist vollständig vom Parasiten verdrängt. Das Infiltrat (I) besteht vornehmlich aus eosinophilen und neutrophilen Granulozyten (100x).....54
- Abb. 71 (IIIb, 16 Tage): Hypertrophierter Floh (Tp) distal an einer Phalanx. Die Epidermis (e) ist verdrängt, die Dermis mit Entzündungszellen infiltriert; rechts sieht man den Knochen (p), der von der Entzündung nicht erreicht wird (16x, b= Basalmembran, Sc= Stratum corneum).....54
- Abb. 72 (Ausschnittvergrößerung aus Abb. 71): Neben einem entzündlichem Infiltrat zeigt sich eine beginnende Fibrosierung (f, 160x).....54
- Abb. 73 (IVb, 28 Tage): Reste des Parasiten (r) epidermal als auch dermal. Die Epidermis (e) ist hyperkeratotisch (16x).....54
- Abb. 73a (Ausschnittvergrößerung Abb. 73): Epidermale und dermale Reste des Parasiten (r), dazwischen entzündliches Infiltrat. Die Markierung zeigt den Ausschnitt von Abb. 73b an (100x).....56
- Abb. 73b (Ausschnittvergrößerung Abb. 73): Dermalen Infiltrat, mit vornehmlich lymphozytären Zellen (240x, Lz= Lymphozyten, nG= neutrophile Granulozyten, Pz= Plasmazellen).....56
- Abb. 74 (IVb, 28 Tage): Im Bereich der dermalen Flohreste (r) eine Fremdkörperriesenzelle (Pfeil, 160x).....54

### **8.3 Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

Witt LH, Linardi PM, Meckes O, Schwalfenberg S, Ribeiro RA, Feldmeier H, Heukelbach J

Blood-feeding of *Tunga penetrans* males

Med Vet Entomol. 2004 Dec; 18 (4): 439-441

Heukelbach J, Bonow I, Witt LH, Feldmeier H, Fischer P

High infection rate of Wolbachia endobacteria in the sand flea *Tunga penetrans* from Brazil

Acta Trop 2004 Nov- Dec; 92 (3): 225-230

Feldmeier H, Witt LH, Schwalfenberg S, Albuquerque Ribeiro R, Queiroz Cunha F, Harms G, Mehlhorn H, Liesenfeld O, Heukelbach J

Investigations on the biology, epidemiology, pathology, and control of *Tunga penetrans* in Brazil. V .Cytokine concentrations in experimentally infected Wistar rats.

Parasitol Res. 2004 Nov; 94 (5): 371-376

Schwalfenberg S, Witt LH, Kehr JD, Feldmeier H, Heukelbach J

Prevention of tungiasis using a biological repellent: a small case series.

Ann Trop Med Parasitol. 2004 Jan; 98 (1): 89-94

#### **8.4 Selbstständigkeitserklärung**

„Ich, Lars- Henrik Witt, erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Experimentelle Untersuchungen zur Morphologie, Histopathologie und Immunologie der Tungiasis selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

## 8.5 Danksagung

An dieser Stelle ist es mir ein Anliegen, Herrn Prof. Dr. H. Feldmeier für die Überlassung des Themas und die stets intensive Betreuung herzlich zu danken.

Für die jederzeit gewährte fachliche und organisatorische Unterstützung möchte ich mich ganz besonders bei Dr. Jörg Heukelbach bedanken.

Als Freund und Mitstreiter in Fortaleza vielen Dank an Stefan Schwalfenberg.

Für die Bereitstellung der Laboratorien in Brasilien sei Prof. Ronaldo Ribeiro aus der pharmakologischen Abteilung der Bundesuniversität Ceará (Fortaleza), Prof. Pedro Linardi, Leiter der Entomologie der Bundesuniversität von Minas Gerais (Belo Horizonte) und Prof. Fernando da Cunha aus der Abteilung für Pharmakologie der Universität São Paulo (Ribeirão Preto) gedankt.

Mein herzlicher Dank gilt desweiteren Herrn Prof. Dr. O. Liesenfeld vom Institut für Infektionsmedizin der Medizinischen Fakultät Charité/ Berlin für die Unterstützung bei der Zytokinbestimmung und Durchsicht dieser Arbeit sowie Prof. Dr. E. van Marck (Abteilung für Pathologie des Universitätsklinikums Antwerpen/ Belgien) für die Hilfe bei histopathologischen Auswertung.

Vielen Dank der Firma Eye of science (Reutlingen), insbesondere an Oliver Meckes, für die Bereitstellung der Einrichtung und Einarbeitung in die Technik der Rasterelektronenmikroskopie.

Die Arbeit in Brasilien wurde immer wieder vor neue, insbesondere organisatorische Herausforderungen gestellt, an deren Lösung viele Menschen beteiligt waren:

Por isso, muito obrigado para meus amigos e ajudantes em Fortaleza, Balbino e Ribeirão Preto, em particular Giuliana, Lucia, Valeria, Vanda, Vania e Raphael.

Nicht zuletzt bin ich meinen Eltern und Melli für Ihre Unterstützung dankbar.

Diese Arbeit wurde ermöglicht durch ein Stipendium des DAAD/ CAPES PROBRAL (Deutscher Akademischer Austauschdienst/ Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior: Projetos de Cooperação em Pesquisa entre o Brazil e a Alemanha)