

## Behandlung der Onchozerkose mit Ivermectin: Wirkung des Medikaments auf Hautmikrofilarien in vitro und in vivo\*)

**Barbara Kliewer-Ziese, P. T. Soboslay, H. Schulz-Key**

### Einleitung

Für die Behandlung der Onchozerkose wird seit einigen Jahren das neue Anthelmintikum Ivermectin (Mectizan®) verwendet. Es handelt sich bei diesem Medikament um ein makrozyklisches Laktone aus der Gruppe der Makrolidantibiotika. Nach einmaliger oraler Behandlung mit 150 µg Ivermectin pro kg Körpergewicht verschwinden die Mikrofilarien innerhalb weniger Tage und für lange Zeit aus der Haut der Patienten (1, 12, 15). Auftretende Nebenwirkungen sind im Vergleich zur Behandlung der Onchozerkose mit Diäthylacarbamazin oder Suramin milde; das Auftreten einer Mazzottireaktion ist bisher nur in Einzelfällen beschrieben worden. Trotz verschiedener Untersuchungen ist der Wirkungsmechanismus des Medikaments nur unzureichend bekannt. Er könnte den günstigen Verlauf der Behandlung möglicherweise erklären.

Die vorliegende Studie widmete sich daher besonders der Frage nach der Degeneration und Eliminierung von Mikrofilarien aus der Haut von Onchozerkosepatienten in der frühen Phase (0 - 60 Stunden) nach einmaliger Ivermectinbehandlung.

### Patienten und Methoden

#### Patientenkollektiv und Biopsieentnahme

Das untersuchte Patientenkollektiv umfaßte 56 Onchozerkosepatienten aus Zentral-togo, von denen 49 mit 150 µg Ivermectin/kg Körpergewicht und sieben Patienten mit Placebo behandelt wurden. Bei allen Patienten wurden vor Behandlung zwei Hautbiopsien ("skin snips") von etwa 1 mm Tiefe entnommen und daraus die Mikrofilariendichte bestimmt. Nach Behandlung wurden bei den Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten (nach 6, 12, 18, 24, 30 - 40 oder 50 - 60 Stunden) Onchozerkome exstirpiert, dabei jeweils eine keilförmige Hautbiopsie aus dem Wundbereich entnommen und in einem Gemisch aus Äthanol, Glycerin und destilliertem Wasser (50 : 10 : 40) fixiert. Vor der weiteren Untersuchung wurde sie über Nacht in isotonischem Puffer (PBS) gewaschen. Von jeder Biopsie wurden 16 Einzelproben bis zu einer Hauttiefe von insgesamt 4 mm mit einer Hornhauttrephine mit 1 mm Durchmesser entnommen (Abb. 1). Die Einzelproben wurden gewogen, mit einer 0,4%igen Kollagenaselösung (Boehringer Mann-

---

\*) Mit Unterstützung der Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (gtz), der Kommission der Europäischen Gemeinschaft (EG), Vertragrn. TS2-0066-D und TS3-CT 91-0057, und dem Gesundheitsministerium der Republik Togo.

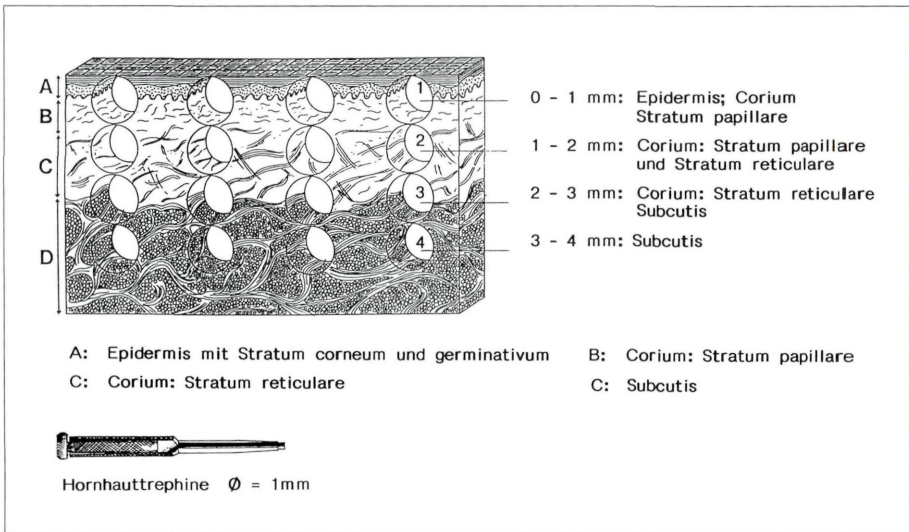


Abb. 1:

Wundrandbiopsie mit Darstellung der Einzelbiopsien.  
 Hornhauttrephine (Fa. Heiss, Tuttlingen)

heim) mit 0,2 mg Rifobacin und 2,5  $\mu\text{g}$  Amphotericin/ml versetzt und in 36 - 48 Stunden bei 37° C verdaut (16). Die durch Verdauung freigesetzten Mikrofilarien wurden mit dem Lichtmikroskop bei einer Vergrößerung von  $10 \times 16$  bzw.  $10 \times 40$  ausgezählt und nach standardisierten Degenerationskriterien beurteilt.

#### Beurteilung der Degeneration von Mikrofilarien

Um die Degeneration von Mikrofilarien in der Haut von Onchozerkosepatienten nach Ivermectinbehandlung beurteilen zu können, mußten bezüglich Motilität und Morphologie der Mikrofilarien eindeutige Kriterien der Degeneration aufgestellt werden. Dies erfolgte anhand von in situ-Versuchen.

In einer ersten Versuchsreihe wurden Mikrofilarien in Kulturmedium RPMI 1640 unter Zusatz von 10% Humanserum und verschiedenen Konzentrationen von 1 - 10 ng Ivermectin inkubiert. Die Kontrollgruppe wurde ohne Ivermectinzusatz gehalten. In einer zweiten Versuchsreihe wurden Mikrofilarien wie zuvor beschrieben inkubiert und zusätzlich Granulozyten und Pool-Serum von Onchozerkosepatienten bzw. das Serum einer nichtinfizierten Person zugegeben. Um die Wirkung von Ivermectin, Seren und Granulozyten vergleichen zu können, wurden auch hier entsprechende Kontrollversuche angesetzt. Nach 6 - 60 Stunden der in vitro-Haltung wurden die Motilität und die Degenerationserscheinungen in einer Motilitäts- bzw. Degenerationsskala festgehalten (Tab. 1). Später wurden diese Degenerationskriterien für die Klassifizierung der Mikrofilarien in der Haut von behandelten Patienten verwendet.

## Ergebnisse

### In vitro-Versuche

Mikrofilarien, die in Kulturmedium mit Ivermectin inkubiert worden waren, wiesen im Untersuchungszeitraum typische Veränderungen ihrer Motilität auf (Tab. 1a). Sie verloren ihre spiralig-knäuelige Bewegung; spastische Lähmungserscheinungen traten in

TABELLE 1

**Kriterien für die Beurteilung der Motilität und der morphologischen Degeneration von Mikrofilarien (Mf)**

MOTILITÄT

A	volle Motilität, Mf mit spiralig-knäueligem Bewegungsmuster
B	leicht eingeschränkte Motilität, verlangsamtes spiralig-knäueliges Bewegungsmuster
C	eingeschränkte Motilität, krampfendes Bewegungsmuster in Form von Winkelbewegungen
D	stark eingeschränkte Motilität, gestreckte Mf, nur noch schlagende Bewegung von Kopf- und Hinterende
E	keine Motilität, gestreckte, unbewegliche Mf

DEGENERATION

0	<b>nicht-degenerierte Mf (GO):</b> regelmäßige Kernsäule und Kutikula
1.1	Vakuolen, die in Form kleiner Bläschen die Mf durchziehen
1.2	<b>leicht-degenerierte Mf (GI):</b> Kernsäulenveränderungen: Granulierung
1.2.1	Spaltraum zwischen regelmäßiger, unveränderter Kutikula und zusammengezogener, granulierter Kernsäule (stellenweise und/oder die ganze Mf betreffend)
1.2.2	<b>stark-degenerierte Mf (GII):</b> Kernsäulendurchbrechung an einer oder mehreren Stellen
1.3	Kutikulaveränderungen: Unregelmäßigkeiten
1.3.1	Spaltraum zwischen vorgewölbter Kutikula und Kernsäule
1.3.2	stellenweise Lyse der Kutikula
2	stark-degenerierte Mf: Kombination von Merkmalen aus 1.2.2 - 1.3.2
3	Beurteilung der Mf nicht möglich

Form von Winkelbewegungen auf, und bei Versuchsende lagen die meisten Mikrofilarien in gestreckter, unbeweglicher Form vor. Zusätzlich traten an den Mikrofilarien leichte morphologische Degenerationserscheinungen auf, wie z. B. Granulierung und/oder Schrumpfung der Kernsäule.

Mikrofilarien, die in Kulturmedium mit Onchozerkosezusatz, Granulozyten und Patientenserum inkubiert worden waren, veränderten ihre Motilität wie im Versuch zuvor, wobei zusätzlich leichte bis schwere morphologische Veränderungen beobachtet wurden. Erstmals traten stark degenerierte Mikrofilarien mit mehrfacher Durchbrechung der Kernsäule und/oder Kutikulaveränderungen auf, wie z. B. Vorwölbung und Lyse der Kutikula.

Untersuchungen an Wundrandbiopsien

— Veränderungen der Mikrofilariendichten in der Haut

Die Mikrofilariendichte nahm nach Ivermectinbehandlung in der obersten Hautschicht (Epidermis/Stratum papillare des Corium) kontinuierlich ab. Nach zwölf Stunden war

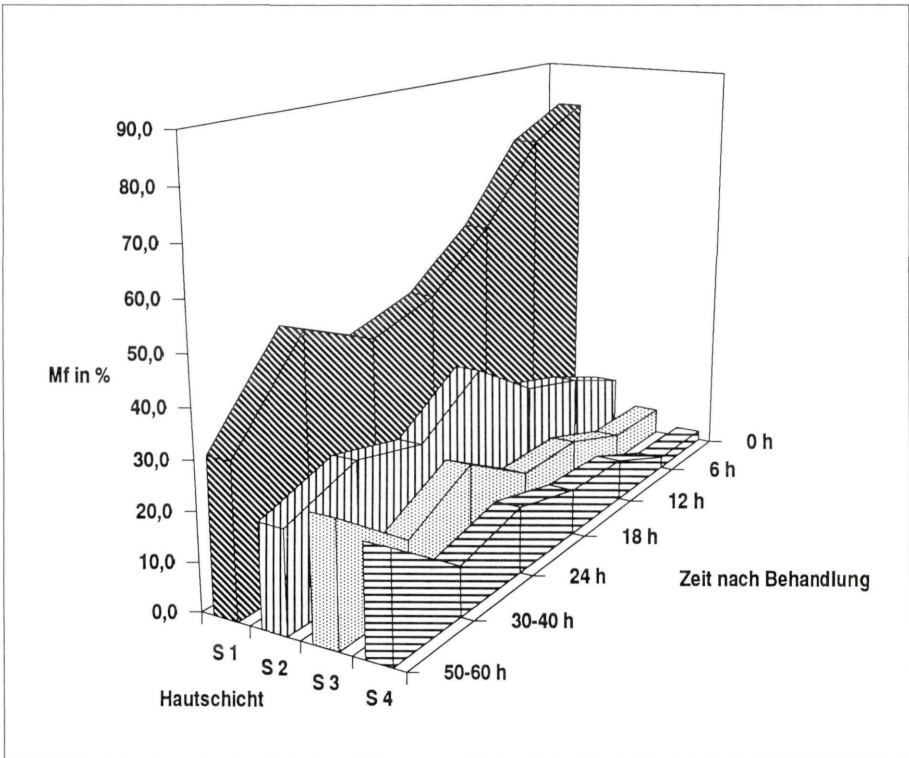


Abb. 2:

Verteilung der Mikrofilarien auf verschiedene Hautschichten nach Ivermectinbehandlung.  
Tiefe der Hautschichten: S1: 0-1 mm; S2: 1-2 mm; S3: 2-3 mm; S4: 3-4 mm

die Mikrofilariendichte bereits um 22% gefallen und verringerte sich kontinuierlich auf 65% (18 h), 41% (24 h), 29% (36 h) bis auf 18% nach 60 Stunden. Gleichzeitig veränderte sich die prozentuale Verteilung der Mikrofilarien in den einzelnen Hautschichten (Abb. 2). Innerhalb von 18 Stunden nach Ivermectinbehandlung nahmen Mikrofilarien in der obersten Hautschicht (S1) ab, während Mikrofilarien in den unteren Hautschichten (S2, S3, S4 = Corium/Subkutis) entsprechend zunahm. Im Zeitraum 18 - 60 Stunden sank der Anteil an Mikrofilarien in den beiden oberen Hautschichten S1 und S2, und der Anteil an Mikrofilarien in den beiden unteren Hautschichten S3 und S4 stieg weiter an. Diese Neuverteilung der Mikrofilarien in den einzelnen Schichten in Richtung Subkutis war signifikant (Mann-Whitney-Wilcoxon-Test,  $p = 0,01$ ).

#### — Degeneration der Mikrofilarien

Bei Untersuchungsbeginn waren 68% der Mikrofilarien völlig intakt, 29% waren leicht und 3% stark degeneriert. Der Anteil der nicht-degenerierten Mikrofilarien fiel zum Untersuchungsende auf 34%, während der Anteil leicht-degenerierter Mikrofilarien auf 54% und stark-degenerierter Mikrofilarien auf 12% anstieg (Abb. 3).

## Diskussion

Die höhenzonierte Untersuchung von Wundrandbiopsien und die Charakterisierung von Mikrofilarien anhand standardisierter Degenerationskriterien ermöglichte es, die Integrität und Elimination von Mikrofilarien nach Ivermectinbehandlung zu verfolgen.

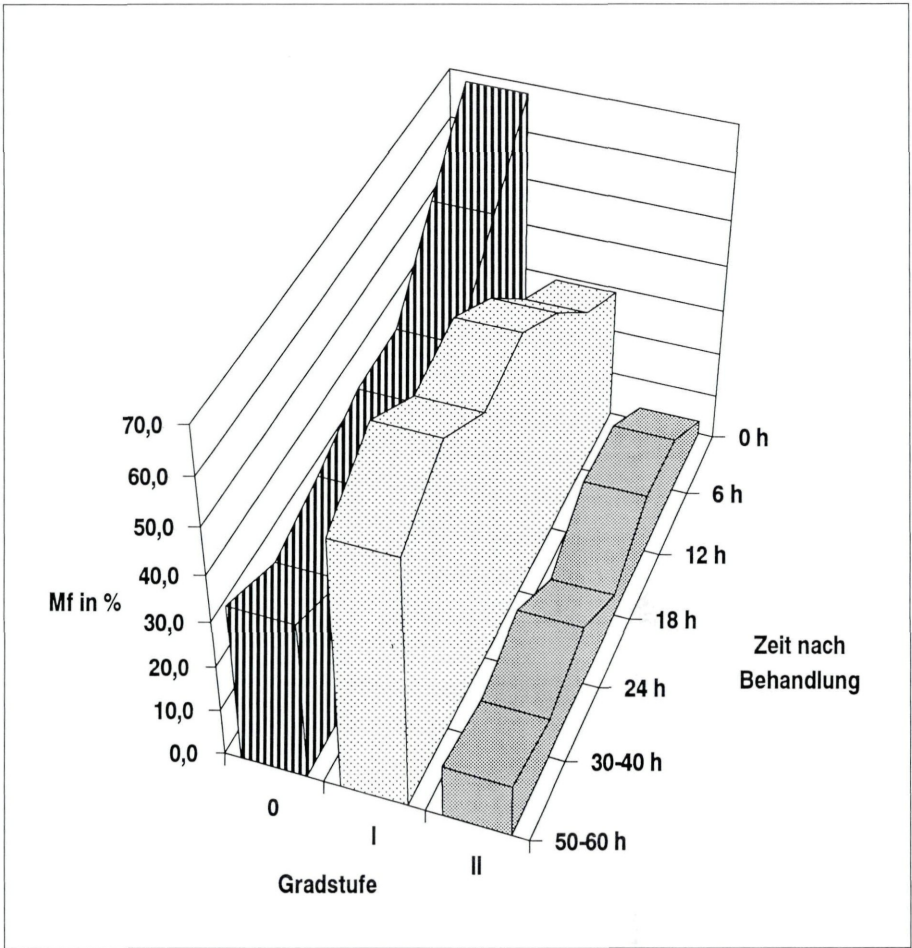


Abb. 3:

Veränderungen der prozentualen Anteile an nicht-, leicht- und stark-degenerierten Mikrofilarien nach Ivermectinbehandlung.

Degenerationsstufen der Mikrofilarien:

Gradstufe 0: keine Veränderungen · Gradstufe I: leichte Veränderungen  
Gradstufe II: starke Veränderungen

Die kontinuierliche Reduktion der Mikrofilariendichte in der obersten Hautschicht und die Verschiebung von Mikrofilarien aus der Epidermis in Richtung Subkutis innerhalb von 60 Stunden nach Ivermectinbehandlung weisen darauf hin, daß die Mikrofilarien von *O. volvulus* nicht in ihrem eigentlichen Habitat, dem Stratum pailare des Coriums, abgebaut werden (3, 4, 13). Auch spricht die Art degenerativer Veränderungen der Mikrofilarien nach Ivermectinbehandlung gegen einen Abbau in der Haut.

Der Anteil leicht-degenerierter Mikrofilarien stieg während des Untersuchungszeitraumes nur um 25%, der Anteil stark-degenerierter sogar nur um 9% an. Bruchstücke von Mikrofilarien konnten bis zum Untersuchungsende nicht gefunden werden. Auch für intraepidermale Abszesse, wie sie nach Behandlung mit Diäthylcarbamazin beschrieben werden (10, 11, 19), fanden wir keine Hinweise. Offensichtlich werden Mikrofilarien an einem anderen Ort abgebaut.

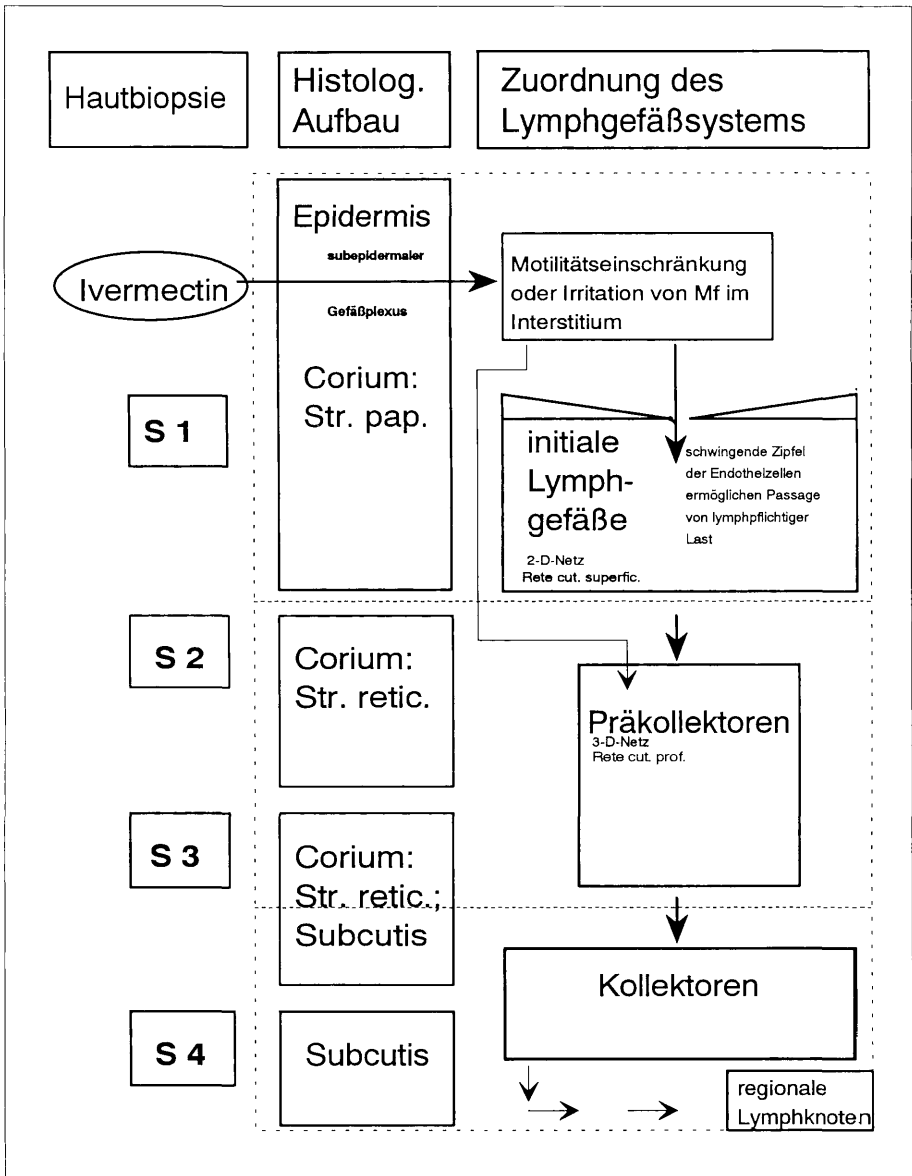


Abb. 4:

Schematische Darstellung eines hypothetischen Eliminationsprozesses der Mikrofilarien von *O. volvulus* aus der Haut von Patienten nach Ivermectinbehandlung.

Anhand unserer Beobachtungen konnte eine Hypothese der lymphogenen Elimination von Mikrofilarien nach Ivermectinbehandlung entwickelt werden (Abb. 4). Demnach flutet Ivermectin im subepidermalen Gefäßplexus an. Durch die bereits vorliegende Schädigung der Gefäßendothelien aufgrund chronisch-entzündlicher Prozesse im Rahmen der Onchodermatitis könnte der Übertritt des Medikaments in das umgebende Gewebe erleichtert sein. Ivermectin führt wahrscheinlich auch in vivo zu einer Irritation oder Motilitätseinschränkung der Mikrofilarien. In vitro konnte dieser lähmende Effekt von

Ivermectin auf Mikrofilarien von *O. volvulus* von uns direkt nachgewiesen werden. Mikrofilarien, die aus zwei Tage nach Behandlung entnommenen Biopsien isoliert wurden, bewegten sich ebenfalls deutlich langsamer als normal und zeigten veränderte Motilitätsmuster (17). Vermutlich beruht dies auf der Blockierung GABA-vermittelter Impulse (5, 20, 21). Durch die Bewegungseinschränkung der Mikrofilarien wird der Zugriff immunkompetenter Zellen (z. B. von Granulozyten) möglich, was zu charakteristischen morphologischen Veränderungen führt. Nur degenerierte Mikrofilarien sind von Histozyten und eosinophilen Granulozyten umgeben (2, 7), während um den vitalen Parasiten nur wenige entzündliche Infiltrate zu finden sind (6, 14, 22).

Es ist durchaus vorstellbar, daß die geschädigten und in ihrer Bewegung eingeschränkten Mikrofilarien in die initialen Lymphgefäße, die sich als zweidimensionales Netz zwischen dem Stratum papillare und reticulare ausbreiten, eingeschwemmt werden. Die schwingenden Zipfel der Endothelzellen, das variable Kaliber der Gefäße sowie das Fehlen von Klappen in diesem Abschnitt des Lymphsystems würden dies zulassen (9). Die lymphpflichtige Last wird weiter über die Präkollektoren (einem dreidimensionalen Netz im Stratum reticulare des Corium) in die Kollektoren der Subkutis bis hin zu den regionalen Lymphknoten transportiert (9), wo wahrscheinlich der eigentliche Abbau der Mikrofilarien stattfindet. Dies konnte auch in immunhistologischen Untersuchungen von Lymphknoten ivermectinbehandelter Patienten gezeigt werden. Lymphknoten behandelter Patienten wiesen eine vielfach höhere Dichte an degenerierten Mikrofilarien auf als die unbehandelten Patienten (8). Da beim Abbau von Mikrofilarien keine körperfremden Antigene in der Haut freierwerden, wäre damit das Ausbleiben der Mazzotti-Reaktion nach Ivermectinbehandlung erklärbar. Das Auftreten von Ödemen, Lymphknotenschwellungen und Schmerzen, die ein bis zwei Tage nach Therapie auftreten (18), wird somit auch verständlich.

## Zusammenfassung

An Onchozerkosepatienten in Togo wurde die Eliminierung von Mikrofilarien in der frühen Phase nach Ivermectintherapie untersucht. Aus Hautbiopsien von Patienten, die mit Ivermectin oder Placebo behandelt worden waren, wurden dazu vor und bis zu 60 Stunden nach Therapie höhenzonierte Gewebeproben mit Hornhauttrephinen entnommen, mit Kollagenase verdaut und dadurch die Mikrofilarien von *O. volvulus* freigelegt. Mikrofilarien mit granulierter oder geschrumpfter Kernsäule wurden als leicht degeneriert, solche mit Kernsäulendurchbrüchen, Lysen oder Vorwölbungen der Kutikula als stark degeneriert beurteilt. Bis 18 bzw. 60 Stunden nach Ivermectinbehandlung war die Mikrofilariendichte auf 65% und 18% der Ausgangsdichten abgesunken. Der Anteil leicht degenerierter Mikrofilarien stieg im Untersuchungszeitraum von 29% auf 54%, der Anteil stark degenerierter von 3% auf 12%.

Ivermectin führt vermutlich zu einer Motilitätseinschränkung der Mikrofilarien. Dadurch könnte die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität gegen Mikrofilarien aktiviert werden, die offenbar zu charakteristischen morphologischen Schädigungen, nicht aber zum endgültigen Abbau der Mikrofilarien in der Haut führt. Gleichzeitig könnte eine passive Einschwemmung von Mikrofilarien in das Lymphgefäßsystem mit Abtransport in die regionalen Lymphknoten ermöglicht sein. Die vertikale Verschiebung der Mikrofilarien in Richtung Subkutis, das Fehlen von Mikrofilarienbruchstücken bei der Untersuchung der einzelnen Hautschichten, sowie das Auftreten von Ödemen und Lymphknotenschwellungen nach Behandlung sprechen für diese Hypothese der lymphogenen Eliminierung des Parasiten.

## Schlüsselwörter

Onchozerkose, Ivermectin, mikrofilarizide Wirkung, Degeneration von Mikrofilarien, Lymphdrainage, Togo.

## Summary

### Ivermectin in the treatment of onchocerciasis: Effect on skin microfilariae in vitro and in vivo

The fate of skin microfilariae in the early phase of ivermectin treatment was examined in onchocerciasis patients in Togo. Skin biopsies were taken from the site of nodulectomy before and until 60 hours after single dose treatment of 150 µg ivermectin/kg or placebo. From these biopsies tissue probes were punched horizontally with a trephine down to a depth of 4 mm and subsequently digested with collagenase in order to assess and characterize degenerative changes of microfilariae in situ. An index of degeneration of living skin microfilariae was applied, previously standardized by microfilariae maintained in vitro in medium supplemented with ivermectin, immune sera and granulocytes. Gradual degeneration of microfilariae was observed when pool sera of onchocerciasis patients were used causing adherence of granulocytes which paralyzed or partially immobilized microfilariae.

Examination of skin biopsies exhibited a beginning reduction of microfilariae in the uppermost layer six hours after treatment which further increased to 35% and 82% at 18 and 60 hours, respectively. At the same time more microfilariae were found in the deeper layers of the skin. Also, the number of degenerate microfilariae from untreated patients showed distinct morphological alterations, however, at 60 hours the percentage of clearly degenerated microfilariae was 12%, while slightly degenerated microfilariae increased to 54%.

These observations suggest that after ivermectin-therapy microfilariae either move actively to deeper layers of the skin or are passively transported with the lymph drainage. The morphological degeneration of microfilariae might be initiated by immunocompetent cells and antibodies and other yet unknown factors, and microfilarial destruction could be completed in the regional lymph nodes.

## Key words

Onchocerciasis, ivermectin, microfilaricidal efficacy, degeneration of microfilariae, Togo, lymph drainage.

## Danksagung

Diese Studie wurde in Zusammenarbeit mit dem togoischen Gesundheitsministerium durchgeführt. Sie wurde von der Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (gtz) und der Kommission der Europäischen Gemeinschaft unterstützt. Wir danken den Mitarbeitern des Institut Ernst Rodenwaldt (Direktor: Dr. D. Awissi), des Regionalkrankenhauses Sokodé und des Institut für Tropenmedizin Tübingen. Den Onchocercosepatienten danken wir für ihre Geduld und Bereitwilligkeit, an dieser Untersuchung mitzumachen.

## Literatur

1. AZIZ, M. A., DIALLO, S., DIOP, J. M., LARIVIERE, M. (1982):  
Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis.  
*Lancet* 24, 171-173.
2. BRYCESON, A. D. M. (1976):  
What happens when microfilariae die?  
*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 70, 397-399.



3. BURCHARD, G. D., BIETHER, M. (1978):  
Electron microscopical studies on onchocerciasis. I. Mesenchyme reaction in untreated onchocercal dermatitis and ultrastructure of the microfilariae.  
Tropenmed. Parasit. 29, 451-461.
4. BÜTTNER, D. W., RACZ, P. (1983):  
Macro- and microfilariae in nodules from onchocerciasis patients in the Yemen Arab Republic.  
Tropenmed. Parasit. 34, 113-121.
5. CAMPBELL, W. C. (1985):  
Ivermectin, an update.  
Parasitol. Today 1, 10-16.
6. CONNOR, D. H., WILLIAMS, P. H., HELWIG, L. B., WINSLOW, D. J. (1969):  
Dermal changes in onchocerciasis.  
Arch. Path. 87, 193-200.
7. CONNOR, D. H., MORRISON, N. E., KERDEL-VEGAS, F., BERKOFF, H. A., JOHNSON, F., TUNICLIFFE, R., FAILING, F. C., HALE, L. N., LINDQUIST, K. (1970):  
Onchocercal dermatitis, lymphadenitis and elephantiasis in the Ubangi Territory.  
Human Pathol. 1, 553-579.
8. DARGE, K., LUCIUS, R., MONSON, M. H., BEHREDSSEN, J., BÜTTNER, D. W. (1991):  
Immunohistological and electron microscopical studies of microfilariae in skin and lymph nodes from onchocerciasis patients after ivermectin treatment.  
Trop. Med. Parasit. 42, 361-367.
9. FÖLDI, M., KUBIK, S. (Hrsg.) (1991):  
Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner und Physiotherapeuten.  
Mit Anhang: praktische Hinweise für die Physiotherapie.  
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-New York, 2. Auflage, 1991, 1-15; 75-80; 198-202.
10. GIBSON, D. W., CONNOR, D. H., BROWN, H. L., FUGLSANG, H., ANDERSON, J., DUKE, B. O. L., BUCK, A. A. (1976):  
Onchocercal dermatitis: Ultrastructural studies of microfilariae and host tissues before and after treatment with diethylcarbamazine (Hetrazan).  
Am. J. Trop. Med. Hyg. 25, 74-87.
11. HAWKING, F. (1952):  
A histological study of onchocerciasis treatment with Hetrazan.  
Brit. Med. J., 992-994.
12. JÜRGENS, S., SCHULZ-KEY, H. (1988):  
Höhenzonierte Mikrofilarienverteilung (*Onchocerca volvulus*) in der Haut von Onchocerkosepatienten nach Behandlung mit Ivermectin.  
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasit. 10, 69-77.
13. KERSHAW, W. E., STOREY, D. M. (1986):  
The depth distribution of microfilariae of *Onchocerca volvulus* in the skin and its relation to the uptake of infection by biting *Simulium damnosum*.  
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 80, 843.
14. ROUGEMONT, A. G., DISCAMPS, G., BLOSSON, M. E., GRANDPRE de, E., COLOMBANI, H. (1974):  
Histopathology de la réaction cutanée et comportement des microfilaires au cours du traitement de l'onchocercose par la diethylcarbamazine et par la suramine.  
Med. Trop. 34, 508-522.
15. SCHULZ-KEY, H., AWADZI, K., DADZIE, Y., AZIZ, M. A. (1984):  
Efficacy of ivermectin on the micro- and macrofilariae of *Onchocerca volvulus*.  
Zbl. Bakt. Hyg. A, 258.
16. SCHULZ-KEY, H., KARAM, M. (1984):  
Quantitative assessment of microfilariae and adults of *Onchocerca volvulus* in the ethanol-fixed biopsies and nodules.  
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 78, 157-159.
17. SOBOSLAY, P. T., NEWLAND, H. S., WHITE, A. T., ERTTMANN, K. D., ALBIEZ, E. J., TAYLOR, H. R., WILLIAMS, P. N., GREENE, B. M. (1987):  
Ivermectin effect on microfilariae of *O. volvulus* after a single oral dose in humans.  
Trop. Med. Parasit. 38, 8-10.

18. SOLE, de, G. AWADZI, K., REMME, J., DADZIE, K. Y., BA, O., GIESE, J., KARAM, M., KEITA, F. M., OPOKU, N. O. (1989):  
A community trial of ivermectin in the onchocerciasis focus of Asubende, Ghana. II. Adverse reactions.  
*Trop. Med. Parasit.* 40, 375-382.
19. STINGL, P., ROSS, M., GIBSON, D. W., RIBAS, J., CONNOR, D. H. (1984):  
A diagnostic patch test for onchocerciasis using topical diethylcarbamazine.  
*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 78, 254-258.
20. TERADA, M., ISHII, A. L., KINOTT, C., SANO, M. (1984):  
*Angiostrongylus cantonensis*: paralysis due to avermectin B<sub>1a</sub> and ivermectin.  
*Exp. Parasit.* 57, 149-157.
21. WANG, C. C., PONG, S. S. (1982):  
Actions of avermectin B<sub>1a</sub> on GABA nerves.  
In: *Membranes and genetic disease*.  
*Prog. Clin. Biol. Res.* 97, 373-395.
22. ZHAVORONKOV, A. A., BYKHOVETS, G. N. (1977):  
Histopathological characteristics of the inguinal lymph nodes and skin in onchocerciasis.  
*Arkh. Patol. (USSR)* 39, 66-71.

KORRESPONDENZADRESSE:

Priv. Doz. Dr. H. Schulz-Key  
Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen  
Wilhelmstraße 27  
D-W 7400 Tübingen 1 · Bundesrepublik Deutschland

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1992

Band/Volume: [14](#)

Autor(en)/Author(s): Kliewer-Ziese Barbara, Soboslay P. T., Schulz-Key Hartwig

Artikel/Article: [Behandlung der Onchozerkose mit Ivermectin: Wirkung des Medikaments auf Hautmikrofilarien in vitro und in vivo. 107-116](#)