

Parasitenlast und Immunität bei Onchozerkosepatienten nach einmaliger und jährlich wiederholter Ivermectinbehandlung

C. G. K. Lüder, P. T. Soboslay, Caroline M. Dreweck, W. H. Hoffmann, M. Banla¹,
A. Stadler², H. Schulz-Key

Einleitung Ivermectin (Mectizan) ist ein filarizides Anthelmintikum, mit dem erstmals überregionale Massenbehandlungen der Onchozerkose möglich geworden sind. So wurden bis 1994 in endemischen Gebieten Afrikas und der Neuen Welt über neun Millionen Behandlungen durchgeführt. Nebenwirkungen traten bei einem Teil der Patienten zwar auf, waren jedoch weit weniger bedrohlich als bei einer Behandlung mit den herkömmlichen Medikamenten Diäthylcarbamazin (Hetrazan) oder Suramin. Deshalb ist die Akzeptanz einer Ivermectinbehandlung in der Bevölkerung im allgemeinen recht gut (5, 6).

Ivermectin wirkt nur mikrofilarizid, das heißt es kann in wenigen Tagen die Mikrofilarien aus der Haut des Infizierten eliminieren, der adulte Wurm überlebt jedoch ohne erkennbare morphologische Schädigung. Nach einmaliger Behandlung scheint sich bei ihnen lediglich die Reproduktion zu verändern und auch das nur vorübergehend (9). Der Wirkungsmechanismus von Ivermectin bei der Eliminierung von Mikrofilarien ist nach wie vor nur unzureichend geklärt. Dabei kann das schnelle Verschwinden der Mikrofilarien aus der Haut durch deren partielle Lähmung und ihr passives Abdriften in tiefere Hautschichten mit anschließendem Abbau in regionalen Lymphknoten noch gut erklärt werden (2, 7). Die ungewöhnlich langsame Rückbesiedlung der Haut mit neuen Mikrofilarien, die erst nach Monaten einsetzt, läßt sich dagegen nicht auf eine anhaltende Wirkung des Medikaments zurückführen, da dessen Halbwertszeit nur sehr kurz ist. Vielmehr scheint sie auf einem Synergismus des Medikaments mit dem Immunsystem des Wirts zu basieren, den wir „Ivermectin-facilitated Immunity“ genannt haben (10).

Schon nach einmaliger Behandlung läßt sich eine vorübergehende Aktivierung der im Verlauf einer Infektion spezifisch veränderten Immunantwort erkennen (11). Eine wiederholte Behandlung mit Ivermectin in Jahresabständen verringert nicht nur weiter die Mikrofilariendichten, sondern scheint auch den Immunstatus des Patienten nachhaltig zu verbessern (12). Möglicherweise kann der Patient dadurch den Parasiten besser unter Kontrolle halten. Dieser positive Effekt, der für die behandelten Patienten, besonders aber auch für die epidemiologischen Auswirkungen von Massenbehandlungen große Bedeutung besitzt, wird von uns eingehend analysiert und dürfte langfristig die Bekämpfungsstrategien des Onchocerciasis Control Programmes (OCP) in Westafrika mitbestimmen.

In der vorliegenden Arbeit möchten wir Erkenntnisse aus unseren langjährigen immunologischen Untersuchungen vorstellen und bewerten.

Patienten und Methoden

Unsere Patienten leben in meso- und hyperendemischen Onchozerkosedörfern in der näheren Umgebung von Sokodé, der größten Stadt in der Zentralregion Togos. Diese Dörfer lagen bis 1988 am südlichen Rande des Gebietes, in dem vom OCP eine systematische Vektorkontrolle durchgeführt wird. Obwohl die Kontrollmaßnahmen Ende der achtziger Jahre bis in den Süden des Landes ausgedehnt wurden, konnte die Übertragung wegen der Reinvansion von infizierten Überträgermücken aus dem Norden Nigerias bisher nicht vollständig unterbrochen werden. Eine nicht unerhebliche Anzahl von Kindern in der Zentralregion Togos, die nach Beginn der Kontrollmaßnahmen geboren wurden, sind zu Mikrofilarienträgern geworden und geben den Beweis einer fortbestehenden, wenn auch reduzierten Übertragung (3). Die durchschnittlichen Mikrofilariendichten in der Gesamtbevölkerung gehen jedoch allmählich zurück.

Seit Mitte der achtziger Jahre verfolgen wir die parasitologischen, klinischen und immunologischen Veränderungen in Kohorten von Onchozerkosepatienten, die meist in Jahresabständen mit 150 - 200 µg Ivermectin/kg Körpergewicht – inzwischen bis zu siebenmal – behandelt wurden (5, 6). Alle Patienten wurden vor der Erstbehandlung und jeder Folgebehandlung klinisch untersucht und ihre Mikrofilariendichten durch zwei Hautbiopsien an der Hüfte quantitativ bestimmt. Eine eingehende ophthalmologische Untersuchung war eingeschlossen.

1989 wurde bei unseren Patienten auch mit der regelmäßigen Untersuchung immunologischer Parameter begonnen. Vor bzw. sechs und 14 Monate nach Erstbehandlung wurde bei einem Teil von ihnen ein Intrakutantest (MERIEUX) zur Bestimmung der zellvermittelten Reaktivität in vivo durchgeführt, bei dem sieben Recall-Antigene (Streptokokken, Tetanus, Diphtherie, Alttuberkulin, Candida, Proteus und Trichophyton) in die Haut appliziert wurden. Die Ablesung erfolgte nach 48 Stunden und erfaßte sowohl die Zahl als auch die Größe der zellulären Infiltrate. Die Verteilung der Lymphozyten-Subpopulationen im peripheren Blut wurde durch fluoreszenzmarkierte monoklonale Antikörper und FACScan-Analysen phänotypisch charakterisiert und die CD4/CD8-Ratio bestimmt. Die zelluläre Reaktivität peripherer mononukleärer Blutzellen wurde in vitro nach Stimulation mit *Onchocerca volvulus*-Adultwurmantigen, dem bakteriellen Antigen Streptolysin-O und dem Mitogen Phytohämagglutinin untersucht. Dazu wurde die Proliferationsfähigkeit der Zellen anhand des Einbaus von ³H-Thymidin gemessen. Die in vitro-Produktion von Zytokinen wurde durch ELISAs und die Expression zytokinspezifischer Gene durch reverse Transkription und Polymerasekettenreaktion bestimmt. Die humorale Immunantwort wurde anhand der serologischen Reaktivität parasiten-spezifischer Antikörper, deren Subklassenverteilung und Antigenerkennung charakterisiert.

Die immunologischen Parameter wurden nach Ivermectinbehandlung bei mikrofilarienpositiven Onchozerkosepatienten meist longitudinal untersucht und mit denen von exponierten, aber mikrofilariennegativen endemischen Kontrollpersonen verglichen.

Ergebnisse Parasitologie

In unbehandelten Patienten fanden wir in exstirpierten Onchozerkomen eine Wurmpopulation, die deutliche Zeichen einer Überalterung zeigte. Jedoch hatte ein Teil der Weibchen viele uterine Mikrofilarien, das heißt sie waren trotz der durchschnittlichen Überalterung noch sehr reproduktiv und reichten offenbar aus, für hohe Mikrofilariendichten in der Haut der Infizierten zu sorgen.

Nach einer Ivermectinbehandlung fielen die Mikrofilariendichten in der Haut auf Werte nahe Null ab, blieben für einige Monate auf sehr niedrigem Niveau und stiegen dann am Ende des Jahres langsam an, blieben aber im allgemeinen unter 10% der Ausgangswerte. Nach sechsmaliger Behandlung in Jahresabständen blieb ein Teil der Patienten dauerhaft mikrofilariennegativ, das heißt es fand keine Rückbesiedelung der Haut mit Mikrofilarien mehr statt. Diese Patienten wurden als subklinisch infiziert angesehen.

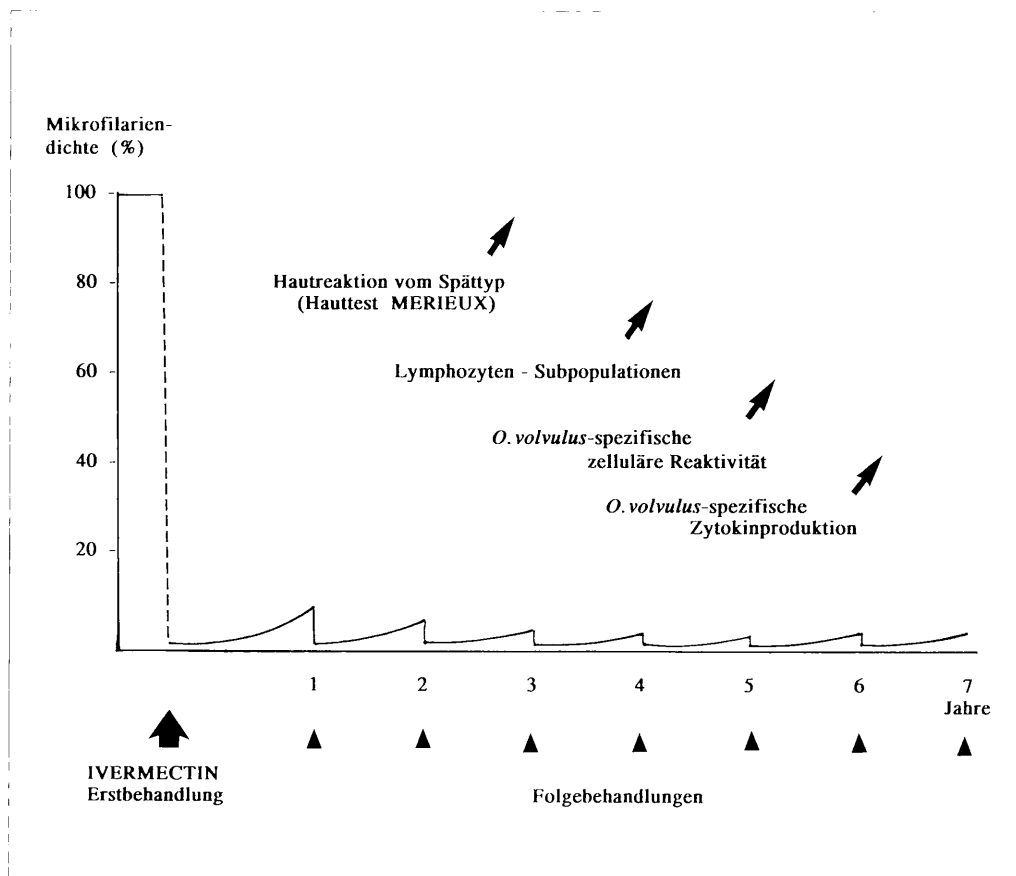


Abbildung 1:
Die wichtigsten immunologischen Veränderungen nach einmaliger und jährlich wiederholter Behandlung von Onchozerkosepatienten mit Ivermectin. Die durchschnittliche Reduktion der Mikrofilariendichten ist ebenfalls angegeben.

(Hauttest MERIEUX), einer abgeschwächten in vitro-Proliferation mononukleärer Blutzellen nach Stimulation mit homologem und heterologem Antigen sowie einer schwachen IL-2-Produktion. Außerdem war der CD4/CD8-Quotient von Zellen unbehandelter Patienten signifikant erniedrigt. Die wichtigsten immunologischen Veränderungen nach einmaliger und wiederholter Ivermectinbehandlung sind der Abbildung 1 zu entnehmen.

Onchozerkosepatienten zeigten sechs und 14 Monate nach einmaliger Behandlung beim Intrakutantest MERIEUX eine signifikante Zunahme der durchschnittlich erkannten Antigene und auch bei deren Stärke. Die zellvermittelte Immunantwort in vivo hatte sich also deutlich verbessert und war mit der starken Reaktivität endemischer Kontrollpersonen vergleichbar. Diese Veränderungen äußerten sich auch in einer gesteigerten in vitro-Proliferation peripherer mononukleärer Blutzellen nach Stimulation mit dem bakteriellen Antigen SL-O und *O. volvulus*-Antigen. Die Durchflußzytometrie zeigte bis 14 Monate nach einmaliger Behandlung eine kontinuierliche und signifikante Zunahme der Gesamtpopulation reifer T-Zellen (CD3⁺) und der Subpopulationen der T-Helferzellen (CD4⁺) und der zytotoxischen oder Suppressor-T-Zellen (CD8⁺). Die Zahl der Helfergedächtniszellen (CD4⁺CD45RO⁺) nahm ebenfalls deutlich zu, und der CD4/CD8-Quotient war vorübergehend signifikant erhöht ($p < 0,01$). Auch die in vitro-Produktion von IL-1 β und Tumor-Nekrose-Faktor- α nach Stimulation peripherer Blutzellen mit *O. volvulus*-Antigen stieg deutlich an, jedoch blieb die IL-2-, IL-4- und IFN-gamma-Produktion unverändert.

In Jahresabständen wiederholte Ivermectinbehandlungen führten nochmals zu einer deutlich gesteigerten zellulären Reaktivität. Dieses war besonders auffällig bei Patienten, die

Klinische Beobachtungen

Im Laufe der wiederholten Behandlungen zeigten die Patienten deutliche Verbesserungen ihrer Hautmanifestationen. Die Nebenwirkungen bei den Folgebehandlungen waren weniger ausgeprägt als nach Erstbehandlung (6). Eine Progression der Augenpathologie konnte aber nur dann sicher unterbunden werden, wenn die Patienten regelmäßig an den jährlichen Folgebehandlungen teilgenommen hatten (1). Die Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchungen werden noch an anderer Stelle ausführlich dargestellt.

Immunologische Untersuchungen

Unbehandelte Onchozerkosepatienten zeigten im Vergleich zu exponierten, aber mikrofilarien-negativ gebliebenen endemischen Kontrollen einen multifaktoriellen Immundefekt. Dieser äußerte sich unter anderem in einer verminderten zellvermittelten Hautreaktion vom Spättyp

dauerhaft mikrofilarienfrei geworden waren. Sieben Jahre nach Beginn der Untersuchung proliferierten periphere Blutzellen dieser subklinischen Onchozerkosepatienten nach in vitro-Stimulation mit *O. volvulus*-Antigen signifikant stärker als Zellen von Patienten, die trotz gleich häufiger Behandlung noch mikrofilarienpositiv waren. Subklinisch infizierte Patienten reagierten zellimmunologisch damit ähnlich stark wie endemische Kontrollen. Auch die zelluläre Reaktivität auf die bakteriellen Antigene SL-O und PPD war in subklinischen Onchozerkosepatienten sieben Jahre nach Erstbehandlung signifikant höher als in Patienten, die noch Mikrofilarien in der Haut aufwiesen.

Ähnliche Veränderungen wurden auch bei der Zytokinproduktion beobachtet. Endemische Kontrollen und durch wiederholte Behandlung dauerhaft mikrofilarienfrei gewordene Onchozerkosepatienten produzierten signifikant mehr IFN-gamma und IL-2 als solche, die noch mikrofilarienpositiv waren.

In subklinischen Onchozerkosepatienten war auch die durch *O. volvulus*-Antigen-induzierte in vitro-Produktion von IL-4 signifikant höher als in mikrofilarienpositiven Patienten. Allerdings sezernierten mikrofilarienfrei gewordene Patienten, die bereits seit sieben Jahren behandelt wurden, weniger IL-4 als solche, die erst seit drei Jahren regelmäßig Ivermectin erhielten. Anscheinend tritt mit zunehmender Behandlungsdauer eine Reduktion der IL-4-Produktion ein.

Auf der humoralen Seite der Immunantwort war drei Monate nach Erstbehandlung eine signifikante Zunahme der *O. volvulus*-spezifischen IgG1-3-Reaktivität, jedoch eine Abnahme der IgG4-Reaktivität festzustellen. Ab 12 Monate nach einmaliger Behandlung war die serologische Reaktivität der vier Subklassen niedriger als vor Therapie und sank bei regelmäßig wiederholter Behandlung bis sieben Jahre nach Erstbehandlung weiter ab. Die anfänglich gesteigerte Reaktivität ging mit einer intensiveren und erweiterten Erkennung niedermolekularer *O. volvulus*-Antigene mit Mr2-12 kDa einher.

Diskussion

Die Erfolge des Onchocerciasis Control Programmes (OCP) in Westafrika sind unbestritten. Durch systematische, über zwei Jahrzehnte durchgeführte Überträgerbekämpfung ist die Onchozerkose in der zentralen Region des Programmgebietes praktisch ausgerottet worden. Dennoch bleibt im Kampf gegen die Onchozerkose noch viel zu tun, und den Massenbehandlungen mit Ivermectin kommt dabei eine zentrale Bedeutung zu. Dies gilt in erster Linie für die Länder, die nicht an das OCP angeschlossen sind, und solche, in denen die Überträgerbekämpfung erst Ende der achtziger Jahre begonnen wurde, denn für eine sichere Auslöschung der Parasitose sind mindestens 14 Jahre lückenloser Übertragungsunterbrechung erforderlich (4). Diese Voraussetzung läßt sich in zahlreichen Gebieten des heutigen Programmgebietes, besonders in denen mit der Überträgerbekämpfung erst Ende der achtziger Jahre begonnen wurde, kaum mehr erreichen. Der systematische überregionale Einsatz von Insektiziden durch das OCP ist sehr kostenintensiv und sollte daher nur noch zeitlich begrenzt fortgesetzt werden. Außerdem wird besonders in den Randzonen des Programmgebietes der Parasit durch Reinvation von infestierten Simuliiden oder durch infizierte Wanderarbeiter immer wieder importiert. Der Zentralteil Togos liegt in einer solchen kritischen Zone und ist für die Situation in weiten Teilen Westafrikas nicht untypisch.

Ein vorzeitiges Ende der Kampagne der Weltgesundheitsorganisation würde den in großen Teilen Westafrikas bisher erreichten Erfolg im Kampf gegen die Onchozerkose langfristig wieder in Frage stellen. Daher wird in die gegenwärtigen Massenbehandlungen mit dem neuen Anthelmintikum Ivermectin große Hoffnung gesetzt. Erste Computersimulationen Anfang der neunziger Jahre waren sehr pessimistisch und sagten voraus, daß selbst durch jahrelange systematische Massenbehandlungen mit Ivermectin die Onchozerkose nicht ausgerottet werden kann (8). Diese Simulationen müssen heute korrigiert werden, denn sie beruhten lediglich auf

Daten der Mikrofilariendichten nach wenigen Behandlungen, ohne immunologische Veränderungen und Langzeitwirkungen auf den adulten Parasiten zu berücksichtigen. Durch die Wiederherstellung seiner immunologischen Reaktivität, wie sie von uns nachgewiesen wurde, kann der Wirt den Parasiten offenbar besser unter Kontrolle halten. Dies wird zum einen an der unerwartet langsamen Wiederbesiedlung der Haut mit Mikrofilarien nach einmaliger Behandlung erkennbar. Zum anderen zeigen auch die adulten Filarien nach wiederholter Behandlung typische Anzeichen der Degeneration oder vorzeitigen Alterung, z. B. durch Einschlüsse und Gelbfärbung (KLÄGER, persönliche Mitteilung). Die Lebenserwartung der adulten Filarien wird offenbar nicht unwesentlich von der Reaktionslage des Wirtes bestimmt. So finden wir bei Kindern, bei denen die Immunsuppression noch nicht so ausgeprägt ist wie bei chronischen Infektionen von Erwachsenen, schon auffallend viele verkalkte Würmer (13). In Schimpansen, die deutlich resistenter gegen den Parasiten sind als der Mensch, ist die Lebenserwartung des Parasiten mit sechs Jahren ebenfalls sehr viel kürzer.

Erst die spezifische Veränderung der Reaktionslage, die sich in einer abgeschwächten zellvermittelten Immunantwort äußert und im Verlauf einer chronischen Infektion zum Tragen kommt, ermöglicht offenbar dem Parasiten sein langes Überleben. So gesehen könnte eine gewisse makro-filarizide Wirkung nach in Jahresabständen wiederholter Ivermectinbehandlung über eine Wiederherstellung der immunologischen Reaktivität auf indirektem Wege erreicht werden. Dieses ist eine bemerkenswerte Erkenntnis, die für die Bekämpfung der Onchocerkose erhebliche Bedeutung hat, weil es die Aussichten auf einen dauerhaften Erfolg von Massenbehandlungen mit Ivermectin entscheidend verbessert.

Zusammenfassung Eine einmalige Behandlung von Onchocerkosepatienten mit 150 - 200µg Ivermectin/kg Körpergewicht reduziert nicht nur anhaltend die Mikrofilariendichte in der Haut, sondern hat auch eine positive Wirkung auf das im Verlauf der Infektion spezifisch veränderte Immunsystem. Dieser Effekt wird durch eine in Jahresabständen regelmäßig wiederholte Behandlung verstärkt. In einer Region mit unvollständiger Überträgerbekämpfung in Zentraltogo/Westafrika wurden verschiedene Patienten nach sechs bis sieben solcher Behandlungen dauerhaft mikrofilarienfrei (subklinisch). Sie zeigten im Vergleich zu mikrofilarienpositiven Patienten eine zelluläre Immunantwort, die ähnlich stark war wie bei endemischen Kontrollpersonen, das heißt solchen, die zwar im endemischen Gebiet mit dritten Larven infiziert wurden, aber weder parasitologische noch klinische Anzeichen hatten („vermeintlich immune Personen“). Demnach scheint der Mensch nach wiederholter Ivermectinbehandlung in die Lage versetzt zu werden, den Parasiten unter Kontrolle zu halten. Dieser immunologische Effekt wird die Strategien bei der chemotherapeutischen Massenbehandlung der Bevölkerung positiv beeinflussen.

Schlüsselwörter Onchocerkose, Ivermectin, Massenbehandlung, zelluläre Immunantwort, Parasitendichte.

Summary *Ivermectin in the treatment of onchocerciasis: Parasitic load and immunity after single and repeated annual treatment*

Treatment of onchocerciasis patients with a single dose of 150 - 200µg ivermectin/kg body weight does not only reduce microfilarial densities in the skin but also reverses diminished cell-mediated immune responses observed in chronic infections. This effect can be significantly enhanced after repeated annual treatment of patients. In a longterm study patients living within the programme area of the Onchocerciasis Control Programme in Togo were subjected to repeated annual treatment with ivermectin. Vector control in this area had been

to reinvasion of infected black flies. After six or seven annual treatments several patients became permanently microfilariae negative (subclinical). Their cellular immune response was significantly increased compared to those patients with remaining microfilariae and was in the same magnitude as observed in putatively immune persons (persons exposed to infective larvae but without any parasitic or clinical signs of *Onchocerca volvulus* infection). In conclusion, subclinical onchocerciasis patients seem to be able to control their skin microfilariae owing to a restituted immune response. This beneficial immunological effect of repeated ivermectin treatment will have an impact on the strategy of mass treatment with ivermectin.

Key words Onchocerciasis, ivermectin, mass treatment, cellular immune response, parasitic load.

Danksagung Unsere Arbeiten in Togo werden von der Kommission der Europäischen Union in ihren STD-Programmen 1 bis 3, der Edna McConnell Clark Foundation und der WHO (TDR) unterstützt. Das Onchozerkose-Referenz-Labor der Tübinger Arbeitsgruppe ist dem Regionalkrankenhaus in Sokodé angeschlossen und in das GTZ-Projekt Soins de Santé Primaires Région Centrale eingebunden. Den togoischen Behörden, den Assistenten und Mitarbeitern im Feld sind wir für ihren Einsatz zu großem Dank verpflichtet.

Literatur

1. BANLA, M., HELLING, G., HEUSCHKEL, C., WOLF, H., SOBOSLAY, P. T., LÜDER, C. G. K., PRITZE, S., SCHULZ-KEY, H. (1994):
Effect of repeated ivermectin treatment on the evolution and progression of ocular pathology in onchocerciasis.
Parasite 1, 28-29.
2. DARGE, K., LUCIUS, R., MONSON, M. H., BEHRENDSEN, BÜTTNER, D. W. (1991):
Immunohistological and electron microscopic studies of microfilariae in skin and lymph nodes from onchocerciasis patients after ivermectin treatment.
Trop. Med. Parasitol. 42, 361-367.
3. DeSOLE, G., ACCORSI, S., CRESVEAUX, H., REMME, J., WALSH, F., HENDRICKX, J. (1992):
Distribution and severity of onchocerciasis in southern Benin, Ghana and Togo.
Acta Trop. 52, 87-97.
4. HABBEMA, J. D. F., ALLEY, E. S., PLAISIER, A. P., OORTMARSSSEN van, G. J., REMME, J. (1992):
Epidemiological modelling for onchocerciasis control.
Parasitol. Today 8, 99-103.
5. HEUSCHKEL, C., SCHULZ-KEY, H., BANLA, M., GÖRGEN, H., KLÄGER, S., KLAUSS, V., AWISSI, D. (1989):
Onchozerkosechemotherapie: Eine Langzeitstudie mit Ivermectin in Togo.
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 11, 81-88.
6. HEUSCHKEL, C., SOBOSLAY, P. T., BANLA, M., GÖRGEN, H., SCHULZ-KEY, H. (1990):
Erfahrungen bei einer Massenbehandlung von Onchozerkosepatienten mit Ivermectin.
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 12, 125-132.
7. KLIEWER-ZIESE, B., SOBOSLAY, P. T., SCHULZ-KEY, H. (1992):
Behandlung der Onchozerkose mit Ivermectin: Wirkung auf Hautmikrofilarien in vitro und in vivo.
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 14, 107-116.
8. REMME, J., DE SOLE, G., DADZIE, Y. K., ALLEY, E. S., BAKER, R., HABBEMA, J. D. F., PLAISIER, A. P., OORTMARSSSEN, G. H., SAMBA, E. M. (1990):
Large scale ivermectin and its epidemiological consequences.
Acta Leidensia 59, 177-191.
9. SCHULZ-KEY, H. (1987):
Ivermectin in the treatment of onchocerciasis.
ISI Philadelphia, *Atlas of Science, Pharmacology* 1, 246-249.
10. SCHULZ-KEY, H., SOBOSLAY, P. T., HOFFMANN, W. H. (1992):
Ivermectin-facilitated immunity in onchocerciasis.
Parasitol. Today 8, 152-153.

11. SOBOSLAY, P. T., DREWECK, C. M., HOFFMANN, W. H., LÜDER, C. G. K., HEUSCHKEL, C., GÖRGEN, H., BANLA, M., SCHULZ-KEY, H. (1992):
Ivermectin-facilitated immunity in onchocerciasis. Reversal of lymphocytopenia, cellular anergy and deficient cytokine production after single treatment.
Clin. Exp. Immunol. 89, 407-413.
12. SOBOSLAY, P. T., LÜDER, C. G. K., HOFFMANN, W. H., BLANKE, C., MICHAELIS, I., DREWECK, C. M., PRITZE, S., WOLF, H., BANLA, M., SCHULZ-KEY, H. (1994):
Ivermectin-facilitated immunity in onchocerciasis. Activation of TH1 type responses with subclinical *Onchocerca volvulus* infection.
Clin. Exp. Immunol. 96, 238-244.
13. WEISS, U. (1978):
Anzahl und Verteilung der Knoten und Würmer bei Kindern mit Onchozerkose in Liberia und Obervolta/Westafrika.
Diss. Univ. Hamburg, Fachbereich Medizin.

Korrespondenzadresse: Cand. rer. nat. Carsten Lüder
Institut für Tropenmedizin
Wilhelmstraße 27
D-72074 · Tübingen

ZOBODAT - 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: 1995

Band/Volume: [17](#)

Autor(en)/Author(s): Lüder Carsten G. K., Soboslay P. T., Dreweck Caroline M., Hoffmann Wolfgang H., Banla M., Stadler A., Schulz-Key Hartwig

Artikel/Article: [Parasitenlast und Immunität bei Onchozerkosepatienten nach einmaliger und jährlich wiederholter Ivermectinbehandlung. 135-142](#)