

## *Immunologische Konsequenzen der maternalen Infektion mit *Onchocerca volvulus* bei Neugeborenen*

Birgit Drabner<sup>1</sup>, P. T. Soboslay<sup>1</sup>, Laura Kowu<sup>2</sup>, A. Stadler<sup>3</sup>, H. Schulz-Key<sup>1</sup>

### **Einleitung**

Die Onchozerkose, die durch die Filarie *Onchocerca volvulus* verursacht wird, stellt weltweit eine der wichtigsten Ursachen für Blindheit dar (20). Die Infektion ist durch einen chronischen Verlauf gekennzeichnet, und man findet ein breites Spektrum an parasitologischen, immunologischen und klinischen Manifestationen. Bewohner endemischer Gebiete reagieren trotz ähnlicher Exposition klinisch und immunologisch sehr unterschiedlich. So findet man sowohl Individuen mit schweren pathologischen Veränderungen, wenigen Mikrofilarien in der Haut und zellulärer Hyperreaktivität gegen Filarienantigen (lokalisierte Onchozerkose), als auch Personen mit symptomlosem Infektionsverlauf, hoher Mikrofilarienlast und zellulärer Hyporeaktivität (generalisierte Onchozerkose). Schon der erste Kontakt mit dem Parasiten kann für die unterschiedliche Ausprägung der klinischen Manifestation ausschlaggebend sein.

Frühere parasitologische Untersuchungen über *O. volvulus* haben gezeigt, daß es regelmäßig zu einer diaplazentaren Migration von Mikrofilarien auf den Embryo kommt (14). So könnte durch den Parasiten bereits in utero oder neonatal eine Modulation des Immunsystems des Neugeborenen erfolgen. Durch Untersuchungen der zellulären und der humoralen Immunantwort sollten an Neugeborenen die Auswirkungen dieser diaplazentaren Übertragung von Mikrofilarien oder von Filarienantigenen auf die Immunantwort ermittelt werden.

### **Material und Methoden**

#### Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 200 Mütter von Neugeborenen in die Studie aufgenommen. Alle leben in Dörfern mit endemischer Onchozerkose. Diese befinden sich in der näheren Umgebung von Sokode, der größten Stadt in Zentraltogo/Westafrika. Bei 50 Müttern konnten *O. volvulus*-spezifische IgG-Antikörper im Serum sowie Mikrofilarien (Mf) in Hautbiopsien nachgewiesen werden. Dem gegenüber stehen 150 Mütter, die mikrofilarienfrei waren und bei denen nur geringe *O. volvulus*-spezifische IgG-Antikörper im Serum gefunden werden konnten.

#### **Methoden**

#### Bestimmung von *O. volvulus*-spezifischen IgG-Antikörpern mittels ELISA

In den Seren der Mütter und im Plasma der Neugeborenen wurden *O. volvulus*-spezifische IgG-Antikörper und IgG-Subklassen mittels ELISA gemessen. Mikrotiterplatten (Nunc) wurden mit 6,4 µg/ml *O. volvulus*-Gesamtantigen (OvAg) (15) in Beschichtungspuffer (0,1 Bikarbonatpuffer, pH 9,6) über Nacht bei 4°C beschichtet. Nach zweimaligem Waschen und Absättigen der unspezifischen Bindungsstellen mit 10% fötalem Kälberserum (FCS) enthaltendem PBS wurden die zu testenden Seren in einer 1:200 Verdünnung 2 Std. bei Raumtemperatur inkubiert. Zwischen den einzelnen Inkubationsschritten wurde jeweils viermal mit PBS-Tween-20 gewaschen. Anschließend wurden die monoklonalen biotinierten anti-Human-IgG1-4-Antikörper (Sigma) aufgebracht und 45 Min. lang bei Raumtemperatur inkubiert.

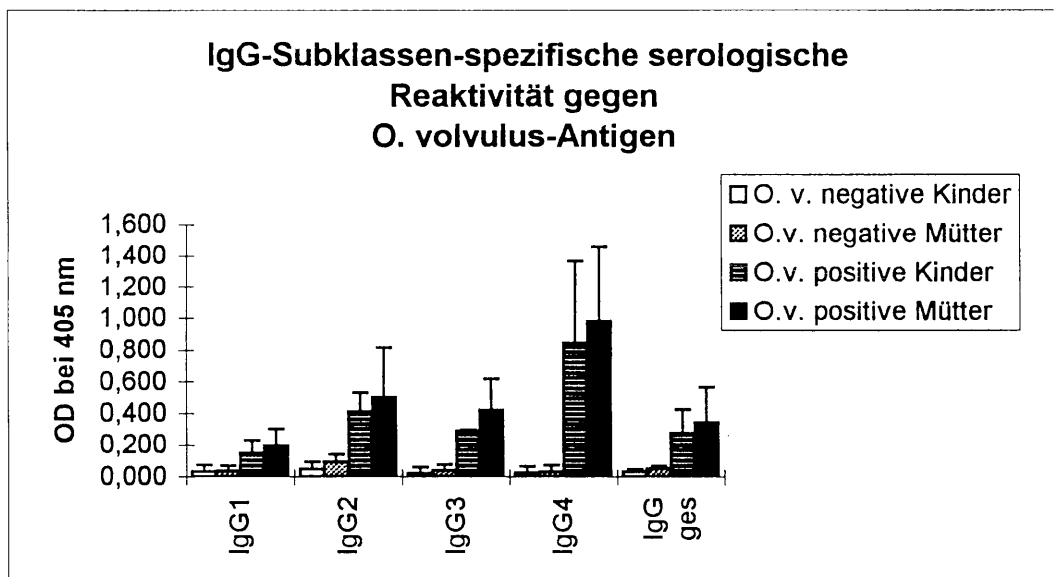


Abbildung 1:

*O. volvulus*-Antigen-spezifische serologische Reaktivitäten von IgG Subklassen bei *O. volvulus*-infizierten (n=17) und nicht infizierten Müttern (n=21) und deren Neugeborenen. Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte mit Standardfehlern der OD-Werte.

über Ficoll-Paque (Pharmacia) aus heparinisiertem Nabelschnurblut isoliert. Die MNBZ wurden zweimal gewaschen und mit Zellkulturmedium (RPMI 1640), das mit 25 mM Hapes, 100 U/ml Penicillin, 10 µl Streptomycin und 10% hitzeinaktiviertem fetalen Kälberserum (FCS) versetzt war, auf eine Dichte von  $1 \times 10^7$  Zellen/ml eingestellt. Anschließend wurden die Zellen in Einfriermedium (40% FCS, 40% RPMI 1640, 20% DMSO) bis zur weiteren Verwendung in flüssigem Stickstoff gelagert. Die Zellen wurden aufgetaut, die vitalen Zellen gezählt und auf die gewünschte Zellkonzentration eingestellt. In 96-Loch-Rundboden-Zellkulturplatten (Costar) wurden 100 µl dieser Zellsuspension in jede Vertiefung pipettiert. Die MNBZ wurden mit PHA (Endverdünnung 1:100 und 1:1000) und mit Con A (Endverdünnung 8 ng/ml und 0,8 ng/ml) polykonal aktiviert. Für die Antigenstimulierung wurde PBS-lösliches *O. volvulus*-Antigen (OvAg) (Endverdünnung 56 µg/ml; 11 µg/ml; 5,6 µg/ml), Streptolysin-O (SL-O) (Endverdünnung 1:50, 1:200; 1:1000), Tuberkulin PPD (Endverdünnung 100 µg/ml; 50 µg/ml; 10 µg/ml) und *Echinococcus granulosus*-Antigen (EgAg) (Endverdünnung 25 µg/ml; 5 µg/ml; 2,5 µg/ml) verwendet. Die mitogen- und antigenspezifische zelluläre Reaktivität wurde als Mittelwert von Dreifachansätzen verringert um den Mittelwert von Kontrollansätzen ohne Mitogen bzw. Antigen berechnet.

Für die in vitro-Produktion von Zytokinen wurden pro Ansatz  $3 \times 10^6$  Zellen in Kulturmedium (Zusammensetzung wie oben) und 2% FCS in 48-Loch-Kulturplatten (Costar) kultiviert und mit PHA (1:100), Con A (8 ng/ml), SL-O (1:50) und OvAg (56 µg/ml) für 8, 14, 24 und 48 Stunden stimuliert. Anschließend wurden die Zellen abzentrifugiert und der Zellkulturüberstand bei  $-70^\circ\text{C}$  eingefroren.

Der quantitative Nachweis der Zytokine IL-4, IL-5, IL-10 und TNF- $\alpha$  erfolgte mit Hilfe eines „Sandwich“-ELISA. Die Konzentrationen der einzelnen Zytokine wurden mit spezifischen monoklonalen Antikörpern (PharMingen) und einer parallel erstellten Standardkurve des jeweiligen Interleukins bestimmt. Alle Testansätze wurden entsprechend den Angaben der Hersteller durchgeführt.

Für den Nachweis von zytokinspezifischer mRNA wurde zunächst die RNA aus den MNBZ isoliert (2), die Reverse Transkription und anschließend die PCR durchgeführt. Das Amplifikat wurde im Agarosegel aufgetrennt und das Ergebnis durch Anregung durch UV-Licht sichtbar gemacht. Alle Schritte erfolgten gemäß den Anweisungen von SAMBOOK et al. (13) und den Angaben von Clontech Laboratories (Inc. 1991, Methods & Applications Book 1).

Nach dem Waschen erfolgte die Inkubation mit AP-konjugiertem Avidin (PharMingen) 30 Min. bei Raumtemperatur. Erneut erfolgte zehnmaliges Waschen, bevor die Substratlösung (1 Tablette p-Nitrophenylphosphat, Sigma, in 20 ml Substratpuffer [1 M Diethanolamin 0,5 mM Mg Cl<sub>2</sub>, 0,02% NaN<sub>3</sub>, pH 9,8] gelöst) zugegeben und die optische Dichte bei 405 nm gemessen wurde.

Isolierung mononukleärer Nabelschnur-Blutzellen und Zellkultur

Mononukleäre Nabelschnur-Blutzellen (MNBZ) wurden durch Dichtezentrifugation

Zytokinbestimmung in Kulturüberständen mononukleärer Nabelschnur-Blutzellen

Nachweis von zytokinspezifischer mRNA durch Reverse Transkription und Polymerase-Kettenreaktion

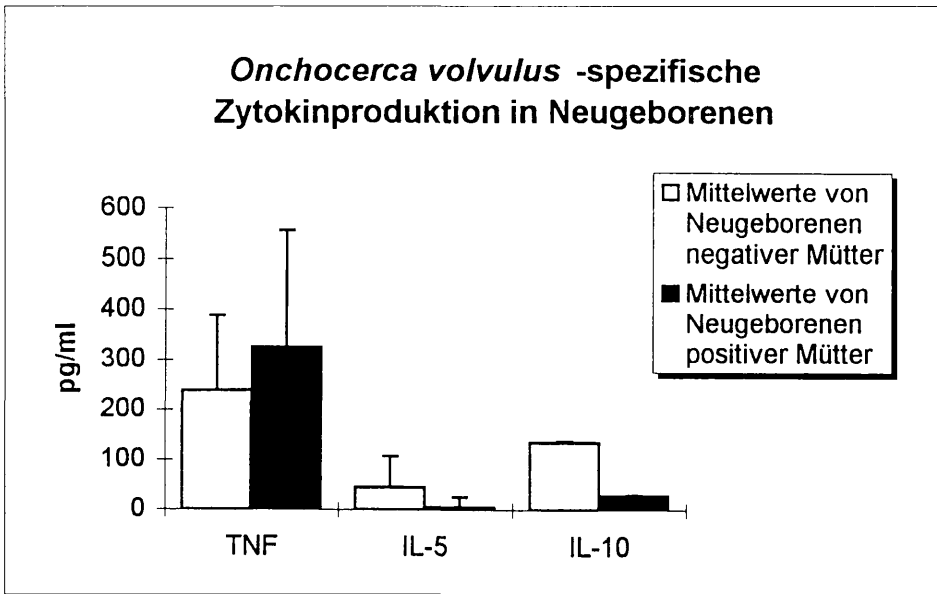


Abbildung 2:

Zytokinproduktion von TNF- $\alpha$ , IL-5 und IL-10 durch MNBZ von Neugeborenen Mf-negativer und Mf-positiver Mütter nach Stimulation mit *O. volvulus*-Antigen. Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte mit dem Standardfehler.

Bei höheren Mitogenverdünnungen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Nach Stimulation mit bakteriellem SL-O, EgAg und PPD zeigten MNBZ von Neugeborenen Mf-positiver und Mf-negativer Mütter eine ähnliche Proliferationsrate, jedoch reagierten MNBZ von Neugeborenen Mf-positiver Mütter nach Stimulation mit OvAg signifikant vermindert ( $p < 0,05$ ). Diese abgeschwächte Reaktivität auf *O. volvulus*-Antigen war von der eingesetzten Antigenkonzentration abhängig (Abb. 3).

Zur Charakterisierung der reaktiven Zellpopulationen wurde die Zytokinproduktion nach *in vitro*-Stimulation gemessen. Während nach 48-stündiger Stimulation kein IL-4 in den Zellkulturüberständen nachgewiesen werden konnte, sekretierten sowohl Zellen von Neugeborenen Mf-positiver Mütter als auch solche von Mf-negativen Müttern eine vergleichbar große Menge an TNF- $\alpha$ . Hingegen zeigten MNBZ von Neugeborenen Mf-positiver Mütter eine verminderte Produktion an IL-5 und IL-10 (Abb. 2).

Mit Hilfe der reversen Transkription und anschließender Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) wurde die Transkription der Zytokine IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$  und INF- $\gamma$  in mononukleären Nabelschnur-Blutzellen von Mf-positiven Müttern 14 Std. und 48 Std. nach Stimulation mit Mitogen und Antigen untersucht. Es konnten nur spezifische mRNS typischer T<sub>H</sub>2-Zytokine, wie IL-10 und IL-13, nachgewiesen werden.

## Diskussion

In Endemiegebieten von Parasitosen kommt der Übertragung von Parasiten auf Neugeborene und Kinder ein besonderes Interesse zu. Denn nicht nur mütterliche Antikörper können durch die Plazenta in den Feten gelangen, sondern auch lösliches Antigen bei geeigneter Größe (18). So kann eine maternale Infektion nicht nur Auswirkungen für die Mutter haben, sondern auch die fetale Immunantwort verändern und deren Kompetenz beeinflussen (11, 16).

Bei unseren Untersuchungen der humoralen Immunantwort konnte eine deutliche Erhöhung des IgG 4 in den Seren von Mf-positiven Müttern und deren Neugeborenen gemessen werden. Infektionen mit Filarien führen regelmäßig zum Anstieg aller IgG-Subklassen, insbesondere des IgG 4 (3, 7). Dabei konnte eine altersabhängige Seroaktivität der Patienten beobachtet werden. Bei Mf-positiven Kindern bis 15 Jahren wurden die höchsten parasitenspezifischen IgG- und IgE-Titer gemessen (19), während mit zunehmendem Alter und chronischem

## Ergebnisse

Während Mf-negative Mütter und ihre Kinder in allen IgG-Subklassen eine sehr schwache serologische Reaktivität zeigten, konnte bei Mf-positiven Müttern und Kindern in allen IgG-Subklassen eine deutliche Produktion von Antikörpern gemessen werden. Die serologische Reaktivität gegen *O. volvulus*-Antigen wurde eindeutig von der Subklasse IgG 4 dominiert, wobei der Antikörpergehalt im mütterlichen Serum stets höher war als im Serum der Neugeborenen (Abb. 1).

Die mononukleären Nabelschnur-Blutzellen der Neugeborenen von Mf-positiven Müttern reagierten auf die *in vitro*-Stimulation mit den Mitogenen PHA und Con A mit einer signifikant verminderten Proliferationsrate ( $p < 0,05$ ).

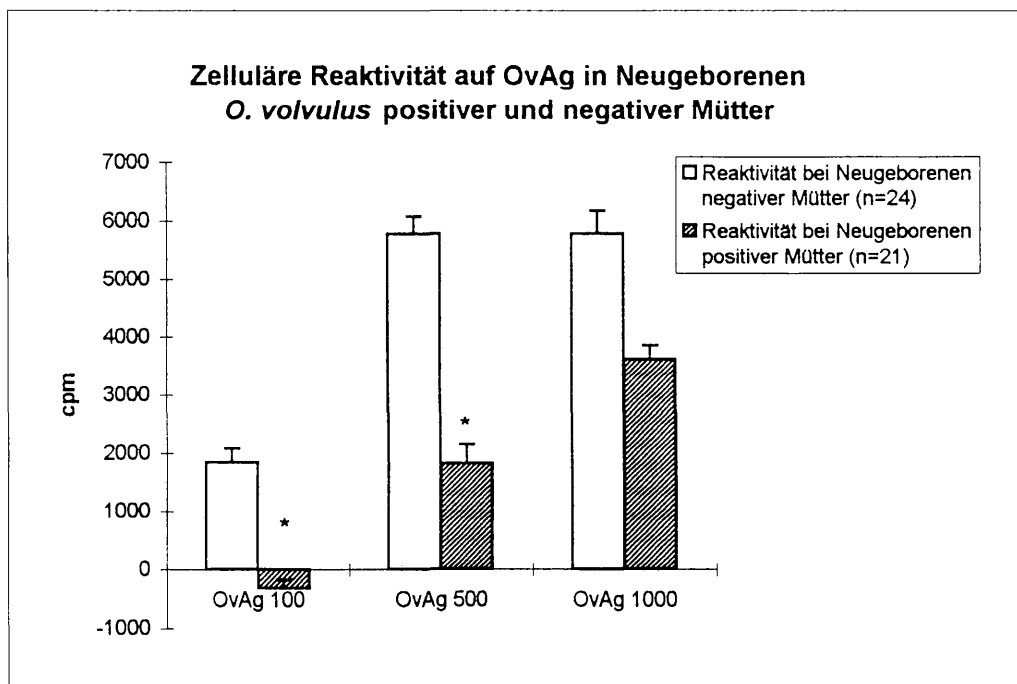


Abbildung 3:

Zelluläre Reaktivität mononukleärer Nabelschnur-Blutzellen von Neugeborenen Mf-positiver und Mf-negativer Mütter nach in vitro-Stimulation mit *O. volvulus*-Antigen. Eingesetzt wurden drei unterschiedliche Konzentrationen: OvAg 100 mit 56 µg, OvAg 500 mit 11 µg und OvAg 1000 mit 5,6 µg. Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte mit dem Standardfehler. Signifikant unterschiedliche Werte sind mit einem \* gekennzeichnet ( $p < 0,05$ ).

### Zusammenfassung

Antigen, die von einer abgeschwächten Produktion der Zytokine IL-5 und IL-10 begleitet wurde. Mit Hilfe der RT-PCR konnte eine vermehrte Transkription von typischen  $T_H2$ -Zytokinen nachgewiesen werden. Patienten mit generalisierter Onchozerkose zeigen eine verminderte zelluläre Reaktivität gegenüber Filarienantigen (4, 6), aber auch gegenüber heterologen Antigenen (1, 8). Mit dieser zellulären Hyporeaktivität ist immer eine verminderte Sekretion von IL-2 und von INF- $\gamma$  (17), aber auch eine vermehrte Produktion von IL-4, IL-5 und IL-10 verbunden (10).

Unsere Ergebnisse zeigen, daß Neugeborene von Müttern mit Onchozerkose möglicherweise für die Entstehung einer generalisierten Onchozerkose prädisponiert sind. Die abgeschwächte Zytokinproduktion, Hyporeaktivität gegenüber Filarienantigen, Dominanz der Subklasse IgG 4 und vorherrschendes  $T_H2$ -Zytokinprofil sprechen für eine Immuntoleranz, die der Parasit gegenüber Mikrofilarien zu induzieren scheint. Sie äußert sich z. B. in Gebieten, die für Infektionen mit *Wuchereria bancrofti* endemisch sind, in deutlich erhöhten Mikrofilariendichten bei Kindern von infizierten Müttern (12). So ist die diaplazentare Übertragung eine Strategie des Parasiten, durch höhere Mikrofilariendichte seine Übertragung und damit seine Persistenz zu sichern. Ob diese pränatal induzierte Immuntoleranz die Kinder möglicherweise für eine erhöhte Empfänglichkeit oder für einen komplikationsfreien Infektionsverlauf prädisponiert, wie dies bei *W. bancrofti*-Infektionen zu sein scheint, müssen weiterführende Untersuchungen über die immunologischen Mechanismen dieser Hyporeaktivität zeigen.

Die Filariosen des Menschen zeichnen sich durch ein breites parasitologisches, immunologisches und klinisches Spektrum aus. Eine mögliche Ursache für die unterschiedliche Ausprägung kann der erste Kontakt mit dem Parasiten sein. Die diaplazentare Übertragung von Filarienantigenen oder Mikrofilarien könnte bereits in utero durch eine klonale Deletion reaktiver T-Zellen eine verminderte spezifische Reaktionsbereitschaft hervorrufen. Durch Untersuchungen der zellulären und der humoralen Immunantwort bei Neugeborenen sollten die Auswirkungen einer solchen Übertragung ermittelt werden. In einem endemischen Onchozerkose-

Infektionsverlauf die Antikörperproduktion wieder abnimmt (5, 9).

Die unterschiedliche Produktion der Antikörper-Subklassen scheint einen Einfluß auf die Entstehung und Ausprägung klinischer Manifestationen zu haben. So konnten bei Patienten mit lokalisierter Onchozerkose signifikant erhöhte *O. volvulus*-spezifische IgG1-3 und Gesamt-IgG-Titer gemessen werden, während erhöhtes IgE und IgG 4 für die generalisierte Onchozerkose charakteristisch ist (19).

Ebenso ist die zellvermittelte Immunantwort für die Ausprägung des parasitologischen und klinischen Infektionsverlaufs mitverantwortlich. MNBZ von Neugeborenen Mf-positiver Mütter zeigten eine signifikant verminderte Reaktivität auf *O. volvulus*-

gebiet wurde bei 200 Neugeborenen Nabelschnurblut und Nabelschnurgewebe gewonnen. Die zelluläre Reaktivität auf *O. volvulus*-spezifisches Antigen, Bakterienantigen sowie auf Mitogen wurde in vitro gemessen und die Produktion von Zytokinen quantitativ untersucht. Durch Messung der filarienspezifischen Immunglobuline wurde die Aktivierung der humoralen Immunantwort bestimmt.

Neugeborene von *O. volvulus*-infizierten Müttern zeigten eine signifikant verminderte zelluläre Reaktivität auf Filarienantigen. Diese Hyporeaktivität wurde von einer verminderten Zytokinproduktion begleitet. Mit Hilfe der RT-PCR konnten die reaktiven Zellen als T<sub>H</sub>2-Subpopulation charakterisiert werden. Durch diese Ergebnisse konnte der Einfluß einer maternalen Filarieninfektion deutlich gemacht werden. Der Parasit scheint eine Immuntoleranz pränatal zu induzieren, die die Kinder bei Neuinfektionen möglicherweise für die Entstehung höherer Mikrofilariendichten oder auch für einen komplikationsfreien Infektionsverlauf prädisponiert.

**Schlüsselwörter** Onchocercose, diaplazentare Übertragung, Zytokine, Immuntoleranz, Hyporeaktivität, Neugeborene.

**Summary** *Immunological consequences of diaplacental transmission of Onchocerca volvulus*

Onchocerciasis is a chronic disease with a wide spectrum of clinical and immunological manifestations. These different manifestations could be influenced by the first contact with the parasite. Congenital migration of microfilariae and transmission of parasites or parasite antigen may induce tolerance in newborns caused by clonal T-cell anergy. The consequences of maternal *Onchocerca volvulus* infection for newborns were investigated using parasitological and immunological methods. In an endemic area for onchocerciasis in central Togo umbilical cord blood was taken from 200 newborns. The response of umbilical cord blood cells (UMBC) to *O. volvulus* antigen, bacterial antigen and to mitogen was tested using in vitro proliferation assay. The production of cytokines after stimulating UMBC with mitogen and antigen was measured by ELISA and transcription of cytokine-specific mRNA was detected by RT-PCR. In all sera from mothers and children *O. volvulus*-specific IgG and IgG subclasses were determined using ELISA.

UMBC from newborns of *O. volvulus* infected mothers reacted significantly lower in response to *O. volvulus* antigen. These cellular hyporeactivity was associated with a diminished cytokine production of IL-5 and IL-10. Mitogen and antigen-activated UMBC from *O. volvulus* infected mothers transcribed mRNA for IL-10 and IL-13, characteristic for T<sub>H</sub>2-type cytokines.

Our results demonstrated the influence of maternal *O. volvulus* infection on newborns. The parasite induced prenatal immunotolerance, which may predispose newborns for a higher risk of infection and a higher microfilarial load or an asymptomatic manifestation of infection.

**Key words** Onchocerciasis, transplacental transmission, cytokines, immunotolerance, hyporeactivity, newborns.

**Danksagung** Unsere Arbeiten wurden in Togo in Zusammenarbeit mit dem dortigen Gesundheitsministerium durchgeführt. Allen togoischen Mitarbeitern sei daher für ihren Einsatz herzlich gedankt. Wir erhielten finanzielle oder logistische Unterstützung von folgenden Organisationen: Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (gtz), Kommission der Europäischen Union (Vertrag TS3\*CT920057), The Edna McConnell Clark Foundation, Onchocerciasis Control Programme (OCP) der Weltbank/ WHO, FORTÜNE-Programm des Klinikums der Universität Tübingen.

## Literatur

1. BATRLETT, A., TURK, J., NGU, J., MACKENZIE, C., FUGSANG, H., ANDERSON, J. (1978): Variation in delayed hypersensitivity in onchocerciasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, Vol. 72, 372-377.
2. CROMCYNYSKI, P., SACCHI, N. (1987): Single-step method of RNA isolation by acid guanidiniumthiocyanate-phenol-chlorophorm extraction. *Analytical Biochemistry*, Vol. 162, 156-159.
3. DAFA'ALLA, T., GHALIB, H., ABDELMAGEED, A., WILLIAMS, J. (1992): The profile of IgG and IgG subclasses of onchocerciasis patients. *Clin. Exp. Immunol.*, Vol. 88, 258-263.
4. GALLIN, M., EDMONDS, K., ELLNER, J., ERTTMANN, K., WHITE, A., NEWLAND, H., TAYLOR, H., GREENE, B. (1988): Cell-mediated immune responses in human infection with *Onchocerca volvulus*. *J. Immunol.* 140 (6), 1999-2007.
5. GREENE, B., GBAKIMA, A., ALBIEZ, E., TAYLOR, H. (1985): Humoral and cellular immune response to *Onchocerca volvulus* infection in human. *Rev. of infec. Dis.*, Vol. 7 (6), 789-795.
6. GREENE, B., FANNING, M., ELLINGER, J. (1983): Non-specific suppression of antigen-induced lymphocyte blastogenesis in *Onchocerca volvulus* infection in man. *Clin. Exp. Immunol.* 52, 259-265.
7. KARAM, M., WEISS, N. (1985): Seroepidemiological investigations of onchocerciasis in a hyperendemic area of West Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, Vol. 34, 907-917.
8. NGU, J. (1978): Immunological studies on onchocerciasis. *Acta Tropica* 35, 269-279.
9. OTTENSEN, E. (1984): Immunological aspects of lymphatic filariasis and onchocerciasis in man. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 78 (Suppl.) 9-18.
10. OTTENSEN, E. (1995): Immune responseveness and the pathogenesis of human onchocerciasis. *J. Infect. Dis.* 171, 659-671.
11. PABST, H., GODEL, J., SPADY, D., CHO, K. (1987): Tranfer of maternal specific cellmediated immunity to the fetus. *Clin. Exp. Immunol.*, Vol. 68, 209-214.
12. PARTONO, C. (1984): Filariasis in Indonesia: clinical manifestations and basic concepts of treatment and control. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, Vol. 78, 9-12.
13. SAMBOOK, J., FRITSCHKE, E., MANIATIS, T. (1989): Molecular cloning. A laboratory manual. 2<sup>nd</sup> Edition; Cold Spring Habor Laboratory Press, New York 1989.
14. SCHULZ-KEY, H., WINDMÖLLER, D., WEISS, N., HELLING-GIESE, G., GÖRGEN, H., SOBOSLAY, P. T. (1992): The role of transplacental transmission of *Onchocerca volvulus* microfilariae in an area endemic for onchocerciasis in Togo. *Z. Bl. Bakt.*, Vol. 325, 82.
15. SOBOSLAY, P. T., LÜDER, C. G., HOFFMANN, W. H., MICHAELIS, I., HELLING, G., HEUSCHKEL, C., DREWECK, C. M., BLANKE, C. H., PRITZE, S., BANLA, M., SCHULZ-KEY, H. (1994): Ivermectin-facilitated immunity in onchocerciasis; activation of parasite-specific Th1-type responses with subclinical *Onchocerca volvulus* infection. *Clin. Exp. Immunol.* 194 Vol. 96, 238-244.
16. STEEL, C., GUINEA, A., MCCARTHY, J., OTTENSEN, E. (1994): Long-term effect of prenatal exposure to maternal microfilaraemia on immune responsiveness to filarial parasite antigen. *Lancet* Vol. 343, 890-893.
17. WARD, D., NUTMAN, T., ZEA-FLORES, G., PORTOCARRERO, C., LUJAN, A., OTTESEN, E. (1988): Onchocerciasis and immunity in humans: Enhanced T-cell responsiveness to parasite antigen in putatively immune individuals. *J. Infect. Dis.* 157, 536-543.

18. WEINBERG, E. (1984):  
Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity.  
Rev. Infect. Dis. Vol. 6, 814-831.
19. WEISS, N., KARAM, M. (1987):  
Humoral immune response in human onchocerciasis: Detection of serum antibodies in early infections.  
In: Filariasis.  
Ciba Foundation Symposium 127, 180-188. Wiley, Chichester.
20. WHO EXPERT COMMITTEE ON ONCHOCERCIASIS CONTROL (1995):  
Onchocerciasis and its control.  
WHO Technical Report Series 852, Geneva.

**Korrespondenzadresse:** Cand. rer. nat. Birgit Drabner  
Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen  
Wilhelmstraße 27  
D-72074 Tübingen · 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: 1996

Band/Volume: [18](#)

Autor(en)/Author(s): Stadler A., Soboslay P. T.

Artikel/Article: [Immunologische Konsequenzen der maternalen Infektion mit Onchocerca volvulus bei Neugeborenen. 161-168](#)