

## DAS VORKOMMEN VON PNEUMOCYSTIS CARINII IN UNGARN UND IHRE ÄTIOLOGISCHE ROLLE BEI DER INTERSTITIELLEN PLASMAZELLULÄREN PNEUMONIE DER NEUGEBORENEN

J. Baló und D. Schuler

(Eingegangen am 9. März 1953)

Im Jahre 1951 haben *Vaněk*, später *Vaněk* und *Jírovec*, festgestellt, dass in den Lungen der an interstitieller plasmazellulärer Pneumonie verstorbenen Kinder in jedem Fall das Protozoon *Pneumocystis carinii* in grosser Zahl nachzuweisen ist. Sie haben ihre Untersuchungen an 16, an dieser Krankheit verstorbenen Neugeborenen vorgenommen. Der Parasit ist von 2–4  $\mu$  Durchmesser, ovaler oder rundlicher Form, mit kleinem, sich dunkel färbenden Kern und hellerem Plasma. Die Spaltung kann in der Weise vor sich gehen, dass zuerst der Kern und anschliessend das Plasma in 2 Teile zerfällt, doch mag die Vermehrung auch durch Sporogonie erfolgen. Die Sporogonien sind Zysten von 2–3  $\mu$  Durchmesser, die im Verlauf der Entwicklung in sporenartige Gebilde zerfallen. Kurz nach der Veröffentlichung der Mitteilung von *Vaněk* und *Jírovec* berichtete *Hamperl* über 7 Fälle, bei denen er ebenfalls ausnahmslos das Protozoon nachgewiesen hat. *Herzberg*, *Herzberg—Kremer* und *May* untersuchten in Mecklenburg und Hessen 4 Fälle von interstitieller plasmazellulärer Pneumonie und konnten in allen vier die *Pneumocystis carinii* nachweisen. Bei interstitieller, jedoch nicht plasmazellulärer Lungenentzündung wurde keine *Pneumocystis carinii* vorgefunden.

*Chagas* war der erste, der diese Parasiten in der Lunge von mit *Trypanosoma cruzi* infizierten Meerschweinchen beobachtete. Er hielt seinen Befund jedoch für ein Entwicklungsstadium des Trypanosoms. Nach ihm gelang es *Carini* und anderen ebenfalls, den Parasiten zu beobachten. *P. Delanoe* und *Mme Delanoe* waren die ersten, die das Vorkommen der Zysten in Abwesenheit von Trypanosomen nachweisen konnten und ihnen als selbständigen Parasiten den Namen *Pneumocystis carinii* gaben. In Brasilien kommt dieser Parasit bei Tieren ziemlich häufig vor, verursacht aber ausser Hyperämie keinerlei Veränderungen in den Lungen. Meerschweinchen, weisse und wilde Ratten, Hasen, Hunde und Katzen, Ziegen und Schafe können den Parasiten beherbergen. Als Übermittler werden im allgemeinen Hunde und Katzen angesehen. Ausserhalb Brasiliens wurde der Parasit bis jetzt in der Tschechoslowakei, in Deutschland, Holland, in der Schweiz, Frankreich und England vorgefunden. In 1911 fand *Chagas* in der Lunge eines an Trypanosomiose verstorbenen Brasilianers

*Pneumocystis carinii*. Nach ihm stellten *Van der Meer* und *Brug* in der Lunge von zwei 3 bzw. 4 Monate alten Säuglingen und eines 21jährigen Mannes die Anwesenheit des Parasiten fest. Die Betroffenen waren an anderen, von diesem Organismus unabhängigen Krankheiten gestorben. Diese Autoren untersuchten weitere 102 menschliche Lungen auf *Pneumocystis carinii*. Die Ergebnisse waren negativ. Die nächste Beobachtung — welche wir einleitend anführten — stammt von *Vaněk* (1951). Obwohl spätere Forscher das Vorkommen von *Pneumocystis carinii* morphologisch bestätigten, ist es noch nicht geklärt, ob das Gebilde einem Protozoon oder einem Pilz entspricht. *Giese* hält die Gebilde für Blastomyceten.

### *Eigene Beobachtungen*

Im Sektionsmaterial unseres Institutes haben wir in den vergangenen Jahren 5 Fälle von interstitieller plasmazellulärer Pneumonie gefunden (Sektionsprotokolle: 426/951, 398/952, 449/952, 470/952, 498/952). Es handelte sich in allen 5 Fällen um schlecht entwickelte Säuglinge; zwei erreichten zur Zeit des Todes nicht einmal das Geburtsgewicht (Gewicht bei Todeseintritt 1900 g bis 3650 g). Die Neugeborenen waren ausnahmslos an der II. Kinderklinik in Pflege. Ihre Pneumonie währte im allgemeinen 6—21 Tage und wurde in jedem Fall röntgenologisch festgestellt. Physikalische Symptome der Lungenentzündung waren nicht immer nachzuweisen. Die Mehrheit der Säuglinge litt an Atemnot. In 4 Fällen lautete die klinische Diagnose auf interstitielle Pneumonie mit Fragezeichen. Der eine Säugling hatte nebst interstitieller Pneumonie einen kongenitalen Herzfehler, der auch bei der klinischen Untersuchung erkannt wurde. In Ungarn haben sich *Adler*, *Gergely*, *Kapus* und *Surányi* mit der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie befasst.

Bei der Sektion haben wir die Pleura in 4 Fällen glatt und glänzend gefunden. In einem Fall konnten wir interlobäre Fibrinaufschichtungen beobachten. In diesem Fall liess sich eine interstitielle plasmazelluläre Pneumonie nebst banaler Lungenentzündung feststellen. Unterhalb der Pleura befanden sich einige punktförmige Blutungen. Die Grösse der Lungen entsprach der mittleren Atmungskapazität, — in schweren Fällen ähnelten sie infolge ihrer dichten grau-weissen Substanz einer Pneumonia alba (siehe *Abb. 1*). In anderen Fällen hingegen wies die Lunge eine dunkle, rötliche Färbung auf. In weniger schweren oder minder fortgeschrittenen Fällen erstreckten sich die Zonen von dichter Konsistenz auf die dorsalen, insbesondere die paravertebralen Gebiete der Lunge. Abgesehen von den kompakten, pneumonischen Stellen, war die Lungensubstanz zumeist grauweiss, von der Konsistenz eines Daunenkissens. In dem Bindegewebe zwischen den Läppchen konnten wir Luftbläschen in Grösse eines Hirsekorns oder einer Erbse beobachten. In 2 Fällen war schon bei der Sektion aufgefallen, dass das Bindegewebenetz der Lunge ausgeprägter

ist als üblich. Die Farbe der Schnittfläche war ähnlich wie jene der Oberfläche, und bei Druck entleerte sich schaumig-blutige, seröse Flüssigkeit. Bronchien, hiläre Lymphknoten und Lungengefäße ohne pathologischen Befund. Andere Organe wiesen keinerlei wichtigere Veränderungen auf. Es ist also klar, dass der makroskopische Befund nicht genügend ausgeprägt ist, um daraus in jedem Fall die Diagnose der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie stellen zu können. Das histologische Bild ist hingegen immer charakteristisch. Gerade

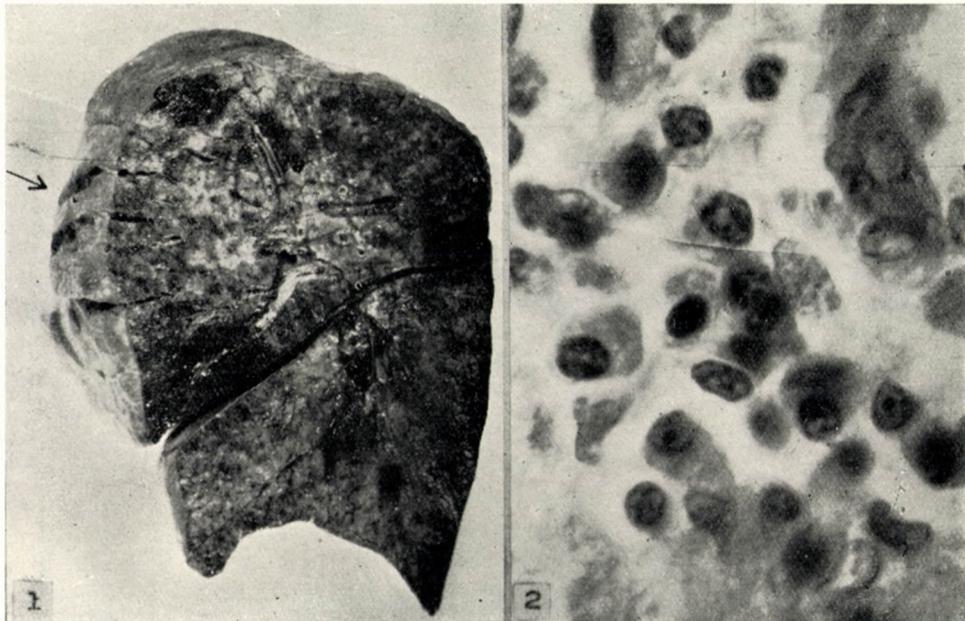


Abb. 1. Interstitielle plasmazelluläre Pneumonie. Grau-weiße, kompakte Gebiete nehmen den größeren Teil beider Lappen ein. An den mit einem Pfeil bezeichneten Stellen lässt sich ein interstitielles Emphysem wahrnehmen (Sektionsprot. 498/952).

Abb. 2. Interstitielle Infiltration (Immersionsvergrößerung), ist Das Vorwiegen der infiltrierenden Plasmazellen ist gut sichtbar (Sektionsprot. 498/952. H. E.-Färbung. Vergrößerung: 1000 ×.)

deshalb ist, wie es von *Skwartzow* in bezug auf diese Krankheit im allgemeinen betont wurde, die Diagnose der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie vor allem eine histologische. Histologisch charakteristisch ist die Verdickung, die plasmazytäre-lymphozytäre Infiltration, die ödematöse Auflockerung und Hyperämie der alveolären Wände (Abb. 2). Es wurden ferner im interstitiellen Raum grössere mononukleäre Zellen (Hystiozyten) und Fibroblaste wahrgenommen. Das Endothel der Lungenkapillaren ist aufgedunsen. In den weniger angegriffenen Gebieten war die interstitielle Infiltration nur in der Nähe von

Gefäßen sichtbar. Die alveolären Epithelzellen waren vergrößert, von kuboider Form. Binukleäre alveoläre Epithelzellen waren häufig sichtbar, — seltener auch Riesenzellen, welche jedoch nicht dem Plasmodium-Typus angehörten

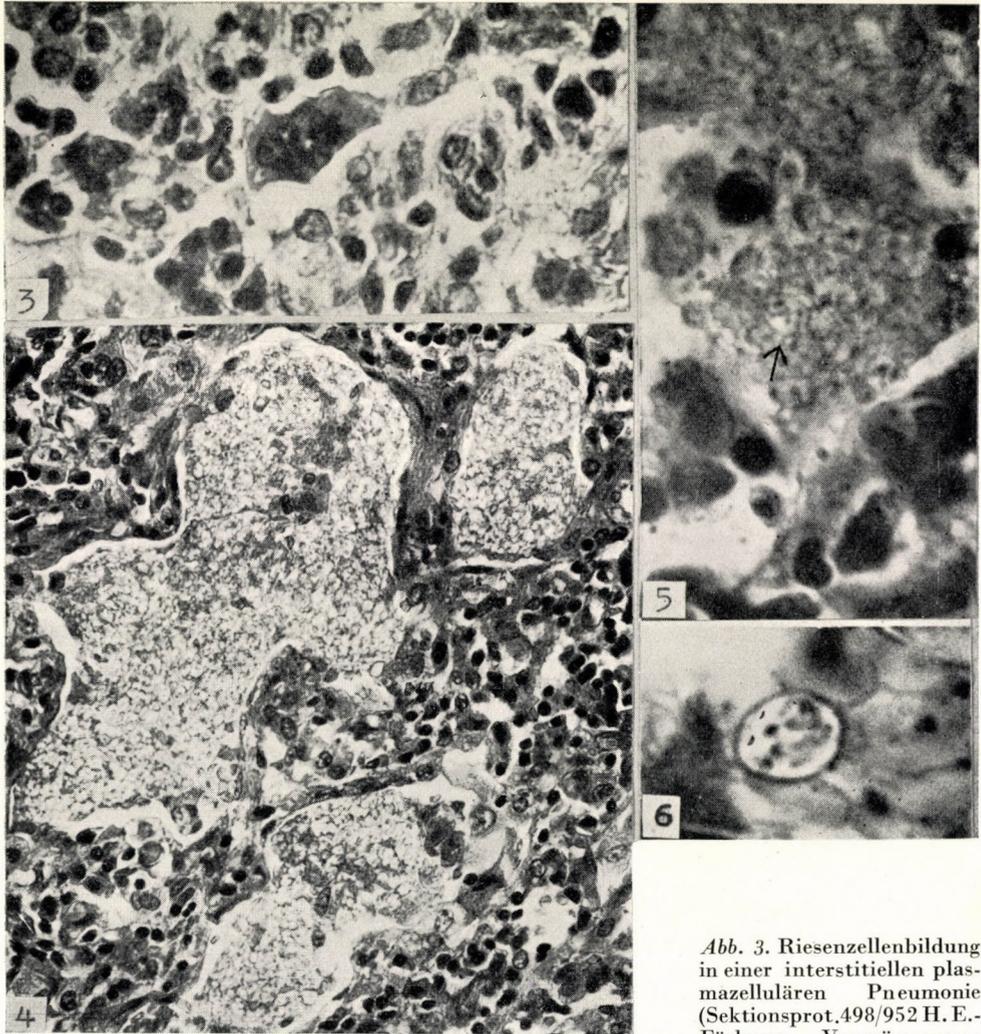


Abb. 3. Riesenzellenbildung in einer interstitiellen plasmazellulären Pneumonie (Sektionsprot. 498/952 H. E.-Färbung, Vergrößerung : 450  $\times$ ).

Abb. 4. Interstitielle plasmazelluläre Pneumonie. Das Interstitium ist verdickt und infiltriert. Die Infiltration besteht hauptsächlich aus Plasmazellen. Die Alveolen sind von einer schaumigen, retikulären Substanz und Parasitenkörnern angefüllt (Sektionsprot. 449/952, Mallory-Färbung).

Abb. 5. Die in den Alveolen sichtbare wabenartige Struktur und die Parasitenkörnerchen in stärkerer Vergrößerung. Eine 8-körnige Zyste (siehe Pfeil) ist ebenfalls sichtbar (Sektionsprot. 426/951. H. E.-Färbung).

Abb. 6. Sporogonium der *Pneumocystis carinii*. 8-körnige Zyste (Färbung nach Giemsa. Vergrößerung etwa 2000  $\times$ ).

(*Masson und Paré*) (*Abb. 3*). Alveoläre Epithelzellen stossen sich mitunter ab und geraten hierbei in das alveoläre Lumen. Die Alveolen sind mit einer retikulären löcherigen Substanz und sich dunkel färbenden Körnchen gefüllt. Kleinere Blutungen der Lungensubstanz können sich mitunter in die Alveolen erstrecken. Das Epithel der Bronchien und Bronchiolen wird mehrschichtig, die Drüsen weisen Zeichen von erhöhter Sekretion auf. Im Lumen der Bronchiolen, und seltener auch der Bronchien, wurde ebenfalls die beschriebene retikuläre, schaumartige Substanz mit feinen Körnchen beobachtet.

Wegen ihrer retikulär-schaumartigen Struktur nannten *Van der Meer* und *Brug* die in den Alveolen und Bronchiolen vorhandene Substanz »wabenartig«. Dieselbe lässt sich mit Haematoxylin-Eosin lichtblau, mit Mallory stahlblau, mit Kresylviolett hellrot färben, — Sudan- und Fibrinfarben färben sie hingegen nicht, sie entspricht daher einer schleimigen Substanz (*Abb. 4–5*). Zwischen den Septa der retikulären Substanz lassen sich feine Körnchen beobachten. Diese Körnchen sind die Parasiten, welche laut unserer Untersuchungen *Pneumocystis carinii* entsprechen. Bei Immersionsvergrößerung wird es sichtbar, dass die Parasitenkörnchen eckige, polygonale, ovale oder rundliche Gebilde sind, mit einem dunklen, homogeneartigen Kern und hellerem Plasma. Der Kern färbt sich nach *Masson* purpurrot, nach *Mallory* rot, das Plasma hingegen nach *Masson* hellrot, nach *Mallory* bläulich. Diese kleinen Gebilde lassen sich mit *Giemsa* ebenfalls gut färben. In diesem Fall wird der Kern violett, das Plasma heller violett. *Hamperl* betont, dass der Parasit mit der *McManus—Hotchkiss*-Methode ein lebhaftes Rot ergibt, während sich die schleimige Grundsubstanz heller färbt. Wir haben jedoch mit diesem Verfahren nur eine blassrote Färbung erreicht. Seltener sind auch binukleäre Formen zu finden, die in Teilung begriffene Parasiten sind. In je einer Spalte der schaumigen Grundsubstanz sind manchmal 2 bis 3 Parasiten vorhanden (*Abb. 6*). *Vaněk* und *Jírovec* sind der Meinung, dass diese schaumige Grundsubstanz einen Bestandteil des Parasiten bildet und denselben wie eine Schleimkugel einhüllen dürfte. Es ist jedoch keineswegs ausgeschlossen, dass es die Bronchien sind, die die muzinartige Substanz ausscheiden. In den Bronchiolen lässt sich nämlich eine erhöhte Ausscheidung beobachten, welche wahrscheinlich auf die Reiztätigkeit der Parasiten zurückzuführen ist. Ausser den beschriebenen mono- oder seltener binukleären Gebilden gelang es uns, in allen 5 Fällen in den Alveolen auch Zysten zu finden. Diese Zysten sind die Sporogonien der *Pneumocystis carinii*, welche rund sind und etwa den Umfang eines halben roten Blutkörperchens haben. Sie sind scharf umgrenzt, hiernach folgt nach dem Zentrum hin ein optisch leerer Raum, innerhalb dessen ein, im weiteren Verlauf der Entwicklung aber 2, 4, endlich 8 Kerne sichtbar sind. In der 4-kernigen Phase zerfällt das Plasma in sporenartige Gebilde, welche je einen Kern besitzen. Sporogonien konnten wir bloss in den Alveolen entdecken. *Hamperl* behauptet jedoch, dass solche im interstitiellen Raum vorhanden seien. *Herzberg, Herzberg*—

*Kremer* und *May* sollen diese sogar intrazellulär vorgefunden haben. In anderen Organen konnte noch kein Forscher *Pneumocystis carinii* finden.

*Vaněk* und *Jírovec* haben die von ihnen beobachtete Epidemie auf rattenbeschmutzte Lebensmittel zurückgeführt. Die eben angeführten Untersuchungen von *Van der Meer* und *Brug* beweisen, dass die Infektion bei Erwachsenen und Säuglingen auch ohne merkbare Symptome verlaufen kann. Die Möglichkeit einer Tropfeninfektion ist nicht abzuweisen. *Vaněk* und *Jírovec* nehmen an, dass sowohl die Fäzes wie auch das Sputum von infizierten Personen *Pneumocystis carinii* enthalten. Wenn sich ihre Voraussetzung als richtig erweist, können dieselben die Krankheit verbreiten. In diesem Fall wäre es richtig, die Kranken von gesunden Kindern zu isolieren. Es handelt sich dabei selbstredend in erster Linie um gleichaltrige, frühgeborene oder geschwächte Säuglinge, deren Resistenz vermindert ist, da — wie wir beobachten konnten — diese in erster Reihe der Infektion erliegen. Die primäre Pathogenität des Parasiten dürfte also unbeträchtlich sein.

Zur experimentellen Übertragung der *Pneumocystis carinii* liegen vorerst wenig Versuche vor. *Carini* und *Maciel* haben je einen Hund, einen Hasen, ein Meerschweinchen und eine Ratte per os zu infizieren versucht. Infolge dieses Eingriffes liess sich jedoch nur in der Lunge des Meerschweinchens Zystenbildung nachweisen. Es haben aber gerade die Untersuchungen dieser Forscher gezeigt, dass *Pneumocystis carinii* in der Lunge dieser Tiere auch spontan vorkommen kann. Es lässt sich also die Möglichkeit nicht ausschliessen, dass es sich in diesem Fall nicht um die Folgen der Impfung handelte. *Herzberg*, *Herzberg*—*Kremer* und *May* haben in zwei Fällen wiederholt versucht, Hamster, Meerschweinchen und Mäuse intranasal zu infizieren und die Infektion von Tier zu Tier weiter zu impfen. Bei einer Maus fanden sich 14 Tage nach der Impfung Gebilde in der Lunge, welche einer 7—8-kernigen Zyste gleich waren, deren Identifizierung durch weitere Passagen jedoch zur Zeit noch nicht abgeschlossen ist. Wir haben im Anschluss an unsere Fälle keine Tierpassagen versucht, da wir, als die Sektion vorgenommen wurde, von der *Pneumocystis carinii* noch nicht wussten.

Wir konnten feststellen, dass *Pneumocystis carinii* in den von uns untersuchten Fällen von interstitieller plasmazellulärer Pneumonie nachweisbar ist. Der Parasit war hingegen weder bei der Hecht'schen Riesenzellenpneumonie noch bei banalen Lungenentzündungen der Neugeborenen, noch bei interstitiellen Pneumonien von nicht-plasmazellulärem Charakter nachweisbar. Es ist folglich anzunehmen, dass *Pneumocystis carinii* in einem Teil der interstitiellen plasmazellulären Pneumonien als Erreger betrachtet werden kann. Es dürfte auch andere, z. B. virusbedingte interstitielle plasmazelluläre Pneumonien geben, obwohl *Hallauer* diese Annahme noch keineswegs als vollbegründet ansieht.

Die Resistenz der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie gegen Sulfonamid-Präparate und Antibiotika ist bekannt. In Anbetracht unserer Erörterungen stellt sich die Frage — die auch *Vaněk* und *Jírovec* ihrerseits aufwerfen —, ob nicht ein Versuch mit bei Parasiteninfektionen allgemein bewährten Arzneimitteln berechtigt wäre.

#### Zusammenfassung

1. Wir haben festgestellt, dass *Pneumocystis carinii* auch in Ungarn vorkommt.
2. Fünf Fälle von interstitieller plasmazellulärer Pneumonie wurden erörtert. *Pneumocystis carinii* war in allen 5 Fällen nachweisbar. In anderen Fällen war dieser Parasit nicht anwesend. Wir nehmen an, dass *Pneumocystis carinii* in gewissen Fällen von interstitieller plasmazellulärer Pneumonie als Krankheitserreger wirkt.

#### LITERATUR

1. **Adler, Gergely, Kapus** und **Surányi**: (1952) Koraszülöttek interstitialis pneumoniájáról. Gyermekgyógyászlat 3, 321. (Ung.)
2. **Carini** und **Maciel**: (1916) Über Pneumozystis carinii. Zbl. Bakt. I. Orig. 77, 46.
3. **Chagas**: (1909) Nova trypanosomiase humana. Mem. de Instit. Oswaldo Cruz 1, 159, (cit. Carini und Maciel).
4. **Delanoe** und **Mme. Delanoe**: (1912) Sur les rapports des kystes de Carini du poumon de rats avec le trypanosome Lewisi. Compt. Rendu. Acad. Sci. 155, 658.
5. **Giese**: Die Aetiologie der interst. plasmazell. Säuglingspneumonie. Tagung d. Dtsch. Ges. f. Kinderh. Bayreuth 1952. Ref. Arch. Kinderheilk. 145. 265. 1952.
6. **Hallauer**: (1952) Beitrag zur Virusätiologie d. frühinfantilen interst. plasmazell. Pneumonie. Schw. Med. Wschr. 82, 409.
7. **Hamperl**: (1952) Zur Frage des Parasitennachweises bei der interst. plasmacell. Pneumonie. Klin. Wschr. 30, 820.
8. **Herzberg, Herzberg—Kremer** und **May**: (1952) Über Pneumozystis bei interst. plasmacell. Pneumonie. Klin. Wschr. 30, 822.
9. **Masson** und **Paré**: (1951) Un cas de broncho-pneumonie à plasmodies. Ann. d'Anat. Path. 8, 13.
10. **Van der Meer** und **Brug**: (1942) Infection à *Pneumocystis* chez l'homme et chez les animaux. Ann. Soc. Belge de Méd. trop. 22, 301.
11. **Скордов**: (1948) Труды VI. всесоюзного съезда детских врачей. Об интерстициальных (так называемых атипических) пневмониях в детском возрасте. Медгиз. Москва. 150.
12. **Vaněk**: (1951) Atypická (»interstitiální«) pneumonie diti, vyvolaná *Pneumocystis carinii*. Cas. lék. česk. 90, 1121.
13. **Vaněk** und **Jírovec**: (1952) Parasitäre Pneumonie. »Interstitielle« Plasmazellenpneumonie d. Frühgeborenen, verursacht durch *Pneumocystis carinii*. Zbl. f. Bact. I. Orig. 158, 120.

#### ОБНАРУЖЕНИЕ PNEUMOCYSTIS CARINII В ВЕНГРИИ И ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЕГО В ВОЗНИКНОВЕНИИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПЛАЗМАТОКЛЕТОЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Й. Балло и Д. Шулер

#### Резюме

1. Установлено авторами, что *Pneumocystis Carinii* встречается и в Венгрии.
2. Обсуждено 5 случаев интерстициальной плазматоклеточной пневмонии. *Pneumocystis Carinii* был обнаружен во всех 5-и случаях. В других случаях этот паразит не был обнаружен. Авторы предполагают, что *Pneumocystis Carinii* в известных случаях и интерстициальной плазматоклеточной пневмонии является возбудителем болезни.