

Aktuelle diagnostische und therapeutische Aspekte der *Pneumocystis carinii*-Infektion beim Menschen

A. Szabados, Karin Lemmer, G. Schierz, F. Deinhardt

1. Aktuelle diagnostische Aspekte

Einleitung

Pneumocystis carinii (PC) verursacht eine atypische, interstitielle Pneumonie (PCP). Sie wurde früher als „Interstitielle plasmazelluläre Pneumonie“ bezeichnet. Diese Erkrankung tritt nur bei Personen mit Immundefekten auf und führt unbehandelt fast immer zum Tode. Durch die Zunahme der HIV-Infektionen mit der Folgeerkrankung AIDS hat die PCP in der Humanmedizin enorme Aktualität erreicht. Begünstigende Faktoren für die PCP sind neben AIDS auch langfristige Behandlungen mit Zytostatika, Immunsuppressiva und verschiedene Formen der Strahlentherapie.

In letzter Zeit ist die Diskussion neu entflammt, ob *Pneumocystis carinii* der Gruppe der Pilze oder der Protozoen zugeordnet werden kann. Neue Untersuchungen auf diesem Gebiet zeigten r-RNA-Analoga (16s-ähnliche RNA) von *Pneumocystis carinii* zu den Pilzen, insbesondere zu der Hefe *Saccaromyces cerevisiae* (1).

Ebenfalls pilzähnlichen Charakter zeigt der epidemiologische Durchseuchungsmodus von *Pneumocystis carinii*, die offensichtlich areogen übertragen werden, ferner läßt sich die *Pneumocystis carinii*-Membran, ähnlich den Pilzen, durch Silberreduktion anfärben.

Andererseits ist es jedoch unbestreitbar, daß *Pneumocystis carinii* gegenüber Antimykotika resistent ist. Außerdem zeigen einige *Pneumocystis carinii*-Formen aktive, kontraktile Beweglichkeit.

Auch ist es bis jetzt nicht gelungen, *Pneumocystis carinii* in den gängigen Pilznährmedien zu kultivieren. Bis jetzt ist die Kultivierung von *Pneumocystis carinii* auch auf Zellen oder anderen künstlichen Nährmedien nicht gelungen. Der Erreger muß daher aus infizierten, tierischen oder menschlichen Lungen isoliert werden.

Der diagnostische Nachweis des Erregers erfolgt nahezu ausschließlich auf dem direkten Wege. Das zu untersuchende Probenmaterial wird hauptsächlich durch Bronchiallavage und/oder Biopsie aus der Lunge der an interstitieller Pneumonie erkrankten Patienten gewonnen. Das Untersuchungsmaterial aus dem höheren Respirationstrakt (endotracheale Absaugung, Sputum) bietet deutlich reduzierte Nachweischancen. Hinsichtlich der Sputumuntersuchung auf *Pneumocystis carinii* werden in letzter Zeit zwei neue diagnostische Methoden diskutiert. Empfohlen wird unter anderem die Untersuchung von aktiviertem bzw. induziertem Sputum. Das Probenmaterial wird nach vor-

ausgegangener Inhalation mit hypertotonischer Kochsalzlösung gewonnen (2). Es wird auch die Untersuchung des Spontansputums mit Hilfe der Immunfluoreszenztechnik propagiert (3). Beide Verfahren sollen eine größere Treffsicherheit in der Sputumdiagnostik bieten.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Methoden, die wir in unserem Institut zur Zeit in Diagnostik und Forschung zum direkten und indirekten Nachweis von *Pneumocystis carinii* anwenden. Neben den konventionellen Färbemethoden wurden Fluoreszenz- und ELISA-Verfahren ausgearbeitet und getestet mit der Zielsetzung, den *Pneumocystis carinii*-Nachweis zu vereinfachen und zu rationalisieren und nicht zuletzt, um auf die invasiven Methoden bei der Gewinnung des Probenmaterials verzichten zu können.

Material und Methoden

Das in dieser Arbeit für die Nachweisverfahren eingesetzte *Pneumocystis carinii*-Antigen wurde aus menschlichem Lungengewebe isoliert. Um die Kontamination mit Zellen und Detritus des Wirtsgewebes möglichst gering zu halten, wurden kleine Gewebsblöcke (ca. 0,8 - 1,0 cm³) mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespült. Weitere Reinigungsschritte erfolgten mit Hilfe der Gelchromatographie (4) und der Percoll-Dichtegradientenzentrifugation (5). Das Antigen wurde erst dann für die Immunisierung der Kaninchen eingesetzt, wenn ein zufriedenstellender Reinheitsgrad erreicht war. Dasselbe hochgereinigte Antigen wurde zur Beschichtung der ELISA-Platten als gelöstes Antigen und zur Beschickung von Objektträgern für die Immunfluoreszenz verwendet.

Zur Gewinnung von Anti-*Pneumocystis carinii*-IgG wurden Kaninchen mit einer Konzentration von 10⁶ Zysten/ml immunisiert, bis ein genügend hoher Titer erreicht war. Für die Immunisierung wurden intakte *Pneumocystis carinii*-Zysten und Trophozoiten eingesetzt.

Die Isolierung von IgG aus dem Kaninchenserum erfolgte durch die Affinitätschromatographie mit Protein G als Effektor (Fa. Pharmacia/LKB, Freiburg). Zur Durchführung des Sandwich-ELISA wurde ein Teil des Anti-*Pneumocystis carinii*-IgG an Peroxidase gekoppelt.

Der Nachweis der AG-AK-Reaktionen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) mit polyklonalen Antikörpern erfolgte mit Anti-Kaninchen-IgG-FITC-Konjugat (Fa. Sigma, Deisenhofen).

Für den IIFT mit einem Gemisch aus drei monoklonalen Antikörpern gegen *Pneumocystis carinii* stand ein Testset der Fa. Bios, Gräfelfing, zur Verfügung. Die Patientenproben wurden auf Multitest-Objektträger aufgetragen. Die konventionellen Färbemethoden wurden nach den bereits bekannten Färbeverfahren (leicht modifiziert) durchgeführt.

Zur Beurteilung von grenzwertigen Befunden wurde, wie auch früher (6), neben der Durchlichtoptik die Differential-Interferenzkontrasttechnik (DIK) nach Nomarski eingesetzt.

Für den *Pneumocystis carinii*-Nachweis mit Hilfe des IIFT beträgt die Inkubationszeit sowohl mit Anti-*Pneumocystis carinii*-Antikörpern als auch mit Konjugat jeweils 30 Minuten in einer feuchten Kammer. Visköse Probenmaterialien müssen vor dem Auftragen verflüssigt werden.

Zur Durchführung des ELISA zum Nachweis von zirkulierendem Antigen im Serum wurden die Mikrotiterplatten mit polyklonalem Anti-*Pneumocystis carinii*-IgG von Kaninchen beschichtet. Ein ähnliches Testsystem nach dem gleichen Prinzip wurde von

TABELLE 1
Nachweismethoden für *Pneumocystis carinii*

Nachweismethoden	Selektivität, Bemerkungen
<u>Konventionelle Färbeverfahren</u>	
— GIEMSA-Färbung	keine
— Modifizierte Versilberung nach GROCOTT	sehr gut
— Kresylechtviolett-Färbung	ausreichend
— O-Toluidin-Färbung	ausreichend
<u>Immunologische Testsysteme zum Direktnachweis von <i>Pneumocystis carinii</i></u>	
— IFT (Polyklonale AK) (LEMMER, SZABADOS, 1988)	ausreichend, jedoch Qualität schwankend je nach Untersuchungsmaterial
— IFT (Gemisch von 4 monoklonalen AK) (Fa. Bios, Gräfelting, 1988)	Ausreichend, jedoch Qualität stark abhängig vom Untersuchungsgut
<u>Immunologisches Testsystem zum Nachweis von zirkulierendem, gelöstem <i>Pneumocystis carinii</i> im Serum</u>	
— Sandwich ELISA (Basis: Polykl. Anti- <i>Pneumocystis carinii</i> -IgG vom Kaninchen, Peroxidase-Konjugat) (LEMMER, SZABADOS, 1988)	Zur Zeit in Erprobung, bisherige Erfahrungen bezüglich Spezifität und Selektivität zufriedenstellend, weitere Erfahrungen noch notwendig.
<u>Immunologische Nachweissysteme zum Nachweis von Anti-<i>Pneumocystis carinii</i>-IgG und Anti-<i>Pneumocystis carinii</i>-IgM</u>	
— ELISA (Basis: in Harnstoff gelöstes <i>Pneumocystis carinii</i> -Antigen, Peroxidase-Konjugat) (LEMMER, SZABADOS, 1988)	Für die akute Diagnostik wenig sinnvoll, jedoch für epidemiologische Studien gut geeignet.

TANABE und FURUTA bereits beschrieben (7). Die Anfangsverdünnung der Seren beträgt 1 : 10. Positiv- und Negativkontrollen wurden in jeder Platte mitgeführt. Als Positivkontrolle wurde u. a. in Harnstoff vollständig gelöstes *Pneumocystis carinii*-Antigen (8) mit einer Anfangskonzentration von 24 µg Protein/ml aufgetragen. Der Nachweis der Immunkomplexe erfolgt mit Anti-*Pneumocystis carinii*-IgG Peroxidase.

Für den Nachweis von Anti-*Pneumocystis carinii*-IgG bzw. Anti-*Pneumocystis carinii*-IgM mit Hilfe des ELISA-Verfahrens wurden die Mikrotiterplatten mit in Harnstoff gelöstem *Pneumocystis carinii*-Antigen beschichtet (Verdünnung 1 : 300). Die Anfangsverdünnung der Seren beträgt in diesem Test 1 : 100. Zum Nachweis der Immunkomplexbildung wurde das Peroxidase-Konjugat (Fa. Dakopatts, Hamburg) 1 : 2000 verdünnt. Zur Bestimmung von IgM ist die Eliminierung von IgG und Rheumafaktor notwendig.

Ergebnisse und Diskussion

Von den in Tabelle 1 genannten konventionellen Färbeverfahren wird überwiegend die GIEMSA-Färbung und die GROCOTT-Versilberungstechnik angewendet.

Die Vorteile der GIEMSA-Färbung sind die schnelle und einfache Handhabung und die Möglichkeit der Erfassung nahezu aller Stadien von *Pneumocystis carinii*. Die typische Clusterbildung der Erreger wird gut sichtbar gemacht. Nachteilig ist die nicht selektive Darstellung der Pneumocysten.

Der Vorteil der GROCOTT-Versilberungstechnik ist die selektive Darstellung der Cysten durch Anfärbbarkeit der Membran. Lediglich Pilze, vor allem *Candida sp.*, werden miterfaßt. Für den geübten Untersucher ist die Differenzierung unproblematisch.

Die zusätzliche Anwendung der Differential-Interferenzkontrasttechnik nach NOMARSKI bietet wesentliche Vorteile:

1. Die diagnostische Sicherheit wird erhöht, da auch färberisch schlecht erfaßbare Formen zur Darstellung kommen.

2. Die Diagnose kann aus einem Nativpräparat unter Umständen innerhalb von Minuten gestellt werden (nur für geübte Untersucher empfehlenswert, ein negativer Befund schließt einen positiven *Pneumocystis carinii*-Befund nicht aus).

3. Artefakte können leicht als solche erkannt werden.

Bei der Auswertung der Immunfluoreszenzteste sowohl mit polyklonalen als auch monoklonalen AK fanden wir häufiger fluoreszierende Artefakte, die den weniger geübten Untersucher leicht in die Irre führen können. Ursachen dafür sehen wir einerseits in der unterschiedlichen Qualität des Untersuchungsmaterials, das eine Standardisierung trotz Vorbehandlung der Proben fast unmöglich macht. Andererseits lagert sich gelöstes *Pneumocystis carinii*-Antigen an andere Zellen und Detritus an, wodurch falsch positive Fluoreszenzsignale entstehen können. Bisher ziehen wir den Nachweis mit polyklonalen Antikörpern vor, wobei noch weitere Tests notwendig sind, um ein endgültiges Urteil zu fällen.

Entsprechend dem Nachweisverfahren bei akuter Toxoplasmose (9, 10) besteht auch bei *Pneumocystis carinii* die Möglichkeit, den Erreger in der Akutphase der Erkrankung in Form von zirkulierendem Antigen im Serum zu erfassen (7, 11, 12, 13). Aufgrund unserer bisherigen Erfahrungen erscheint der Nachweis des zirkulierenden *Pneumocystis carinii*-Antigens im Serum mit unserem ELISA-Testsystem in drei Bereichen interessant:

1. Erkennung der PCP im Frühstadium (7, 14)
2. Als Verlaufskontrolle bei Therapie
3. Als Kontrolle während der PCP-Prophylaxe

In Abbildung 1 sind die Extinktionen einiger Seren im ELISA in Abhängigkeit von der *Pneumocystis carinii*-Konzentration im Direktnachweis dargestellt. Hierbei handelt es sich ausschließlich um Seren, die spätestens fünf Tage nach dem mikroskopischen nachweis des Erregers bei uns eingetroffen sind. Bei den im Direktnachweis mit negativ bewerteten Patientenproben wurden ausschließlich Bronchiallavagen und Biopsien berücksichtigt. Um die Effizienz und Relevanz dieses ELISA-Verfahrens unter Beweis zu stellen, untersuchen wir zur Zeit eine größere Zahl von Seren von Patienten aus Risikogruppen, von denen anamnestiche Daten zur Verfügung stehen, sowie Seren einer größeren Zahl von gesunden Personen.

Sollte sich dieses Nachweisverfahren bewähren, könnten die invasiven Methoden der Materialgewinnung möglicherweise reduziert und eine bessere Überwachung von gefährdeten Risikopatienten erreicht werden.

Die ELISA-Verfahren zum Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern gegen *Pneumocystis carinii* eignen sich nicht für den diagnostischen Nachweis einer akuten PCP.

Gründe dafür sind:

1. Die recht hohen Durchseuchungsraten bei nicht an PCP erkrankten Personen (Abb. 2).
2. Die verminderte Antikörperproduktion bei Immundefizienzsyndromen.
3. Die zeitlich verzögerte AK-Produktion vom IgG-Typ, die häufig erst nach Beendigung der Akutphase der Erkrankung beginnt.

2. Therapeutische Aspekte der interstitiellen Pneumonie (PCP)

Das therapeutische Mittel der Wahl ist zur Zeit das Cotrimoxazol, das eine Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazol ist. Trimethoprim gibt man in 3 bis 4 Dosen mit einer Gesamtmenge von 20 mg/kg pro Tag zusammen mit Sulfamethoxazol mit einer Gesamtmenge von 100 mg/kg pro Tag. Wenn der alveolär-arterielle Gradient unter 30 mmHg liegt und keine schweren Begleitinfekte oder andere ungünstige Faktoren vorliegen, kann die Überlebensrate bei rechtzeitiger Therapie 90% oder höher betragen. Bei einer weiteren oder folgenden PCP sinkt allerdings die Überlebensrate auf ca. 60% (15). Man neigt jetzt dazu, die Länge der Behandlung bei AIDS auf 3 Wochen anzusetzen, während bei der PCP auf dem Boden anderer Immundefekte eine Therapie von 2 Wochen zu empfehlen ist.

Zu erwähnen ist die außergewöhnlich hohe Zahl von AIDS-Patienten mit Nebenwirkungen. Leuko- und Thrombocytopenie, Hepatitis, Nephritis, Nausea und Emesis sind die häufigsten Klagen.

Pentamidin-Isotienat ist bekanntlich mit massiven Nebenwirkungen behaftet. Die Erfolgsrate entspricht bei AIDS etwa dem von Cotrimoxazol. Nebenwirkungen treten bei praktisch allen Patienten auf. Die wichtigsten sind Hypoglykämie, Nephrotoxizität und Leukopenie (16).

TABELLE 2
Mittel für Therapie und Prophylaxe der PCP bei HIV-1 infizierten Patienten
(nach KOVACS und MASUR)

Therapie	Prophylaxe
TPM-SMZ (i. v., oral) Pentamidin-Isotienat (i. v.) Pyrimethamin-Sulfadiazin (oral)	TPM-SMZ (oral)
In Versuch:	
Pentamidin-Isotienat (aerosol) Dapson (oral) Dapson-TMP (oral) Trimetrexat (i. v., oral) Difluoromethylornithin (i. v., oral) Clindamycin-Primaquin (oral)	Pentamidin-Isotienat (aerosol) Dapson (oral) Dapson-TMP (oral)

TMP = Trimethoprim · SMZ = Sulfamethoxazol

Erhebliche Verbesserung scheint die neue Applikationsform von Pentamidin zu bringen. Die Aerosoltherapie mit Hilfe von Vernebler kann mit einer Gesamtdosis von 4 mg/kg pro Tag oder 600 mg pro Tag bis zu 21 Tage lang ausgeführt werden. Die Nebenwirkungen konnten deutlich reduziert werden. Unsere Erfahrungen reichen aber noch nicht aus, um ein endgültiges Urteil abgeben zu können. Zur Zeit laufen Langzeitstudien über die Prophylaxe mit Pentamidin-Aerosol. Die ersten Berichte geben zu Hoffnungen Anlaß (17).

Als weitere therapeutische Mittel werden das Lepra-Mittel Dapson und die Kombination von Dapson-Trimethoprim, Trimetrexat, Difluoromethylornithin und eine Kombination von Clindamycin-Primaquin erprobt. Dapson hemmt, wie Sulfonamide, die Dihydropteroat-Synthetase und kann oral genommen werden. Als alleinige Therapie ist eine längere Applikation, über 3 Wochen hinaus, möglich. Die Kombination mit Trimethoprim erhöht die Nebenwirkungen erheblich, jedoch ist eine 3-Wochen-Behandlung bei PCP bei AIDS ohne Abbruch häufiger möglich, als mit Cotrimoxazol. Die Wirkung ist, zumindest vor dem Spätstadium der PCP, vergleichbar mit Cotrimoxazol (15).

Trimetrexat inhibiert die Dihydrofolat-Reduktase von *Pneumocystis carinii* und wird intravenös verabreicht. Zu diesem Folsäureantagonisten mit zytostatischer Wirkung muß Leucovorin gegeben werden, um die massiven unerwünschten Nebeneffekte zu reduzieren. Bei Sulfonamidunverträglichkeit könnte diese Substanz eine Alternativmöglichkeit bieten. Behandlungsdosis bei i. v.-Therapie: 30 - 60 mg/m²/Tag bei gleichzeitiger Leucovorin-gabe. Die Heilungsrate soll je nach Progression der Erkrankung bei 70 - 90% liegen (18).

Difluoromethylornithin ist ein Polyamin-Hemmer. Erfahrung liegt bei uns noch nicht vor. Die Kombination Primaquin mit Clindamycin wurde im Tiermodell und in vitro getestet. Wir haben zur Zeit noch keine Erfahrung damit.

Der Einsatz von Corticosteroiden als zusätzliche Initialtherapie scheint Vorteile zu bieten durch Verminderung der entzündlichen Reaktion in der Lunge bei gleichzeitiger Verbesserung der O₂-Aufnahme. Die ersten Berichte geben zu Hoffnungen Anlaß. Der Einsatz muß unter besonders engmaschigen Kontrollen erfolgen.

Die frühere Annahme, daß die Sulfadoxin-Pyrimethamin-Kombination (Fansidar) ein ideales Mittel für die PCP-Prophylaxe wäre, mußte man etwas revidieren. Auch die Nebenwirkungen sind bei längerer Gabe häufiger, als früher angenommen. Als weitere Präparate stehen für die Prophylaxe das Dapson und die Kombination Dapson-Trimethoprim zur Zeit in Erprobung.

Zusammenfassung

Neben den konventionellen Färbeverfahren wurden für den Direktnachweis von *Pneumocystis carinii* neue Methoden vorgestellt. Der Nachweis des im Blut zirkulierenden *Pneumocystis carinii*-Antigens mit Hilfe der ELISA-Technik könnte für die Zukunft eine vorteilhafte Ergänzung bzw. Erweiterung der PCP-Diagnostik darstellen. Weitere Erfahrungen sind noch notwendig, um die diagnostische Wertigkeit und Relevanz dieses Verfahrens bei PCP-Infektionen verschiedener Gense unter Beweis zu stellen. Der Direktnachweis mit Hilfe des FITC-gekoppelten *Pneumocystis carinii*-AK-Konjugates (Monoklonal und polyklonal) ist mit Einschränkungen zu empfehlen. Wir halten zur Zeit die beiden Färbeverfahren, d. h. GIEMSA- und GROCOTT-Färbung nebeneinander, als die diagnostische Methode der Wahl. Der Nachweis des *Pneumocystis carinii*-Antikörper-Titers (IgG/IgM) als indirekte Nachweismethode ist für die Akutdiagnostik wenig geeignet.

Die Anforderungen in der *Pneumocystis carinii*-Diagnostik werden durch die zunehmende Zahl der HIV-Infizierten, aber auch durch neue Therapieformen, u. a. Immunsuppression, steigen.

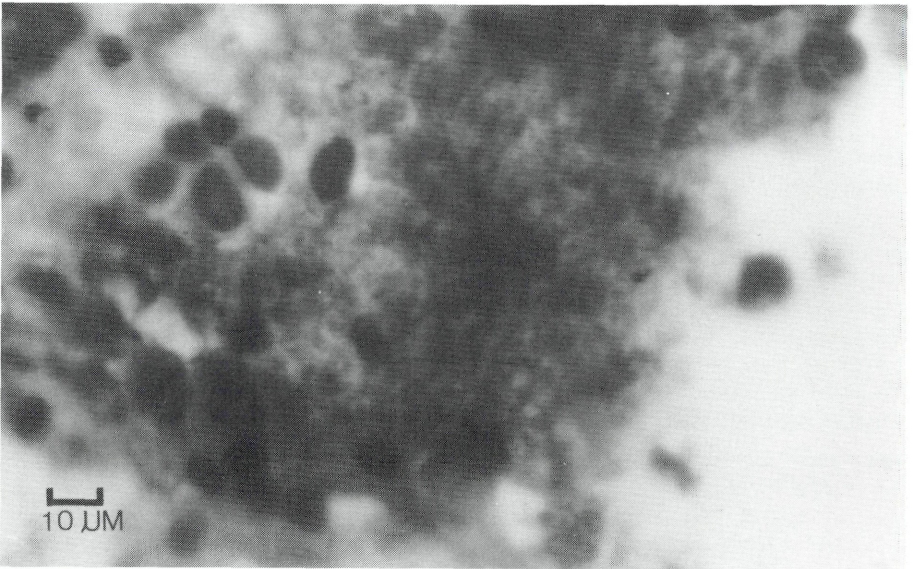


Abb. 3:

Pneumocystis carinii-Cluster aus einer Bronchiallavage nach der GIEMSA-Färbung. Im vorliegenden Cluster sind massenhaft Trophozoiten und junge Zystenformen nachweisbar.

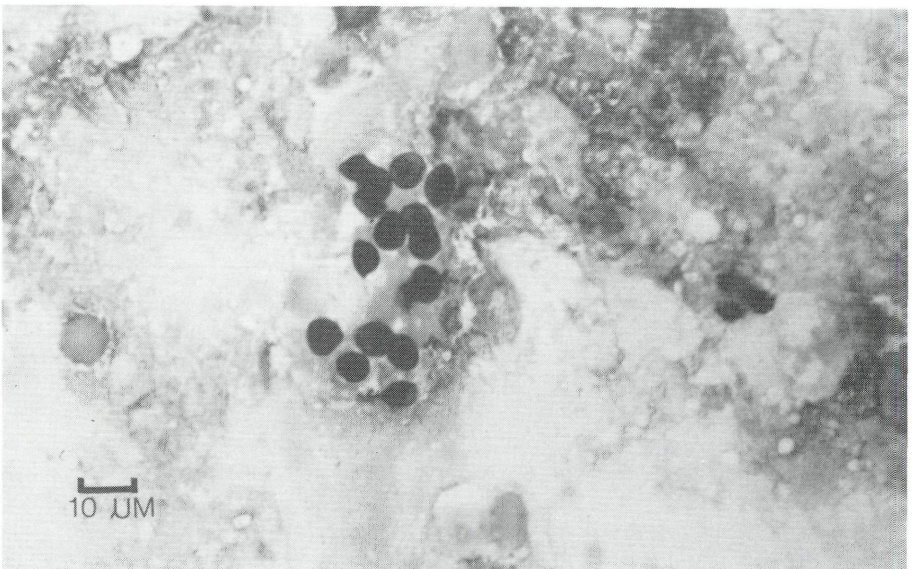


Abb. 4:

Darstellung der *Pneumocystis carinii*-Zysten durch Anfärbung der Zystenmembran nach der GROCOTT-Versilberungstechnik. Die selektive Darstellung des Erregers erleichtert die Diagnostik.

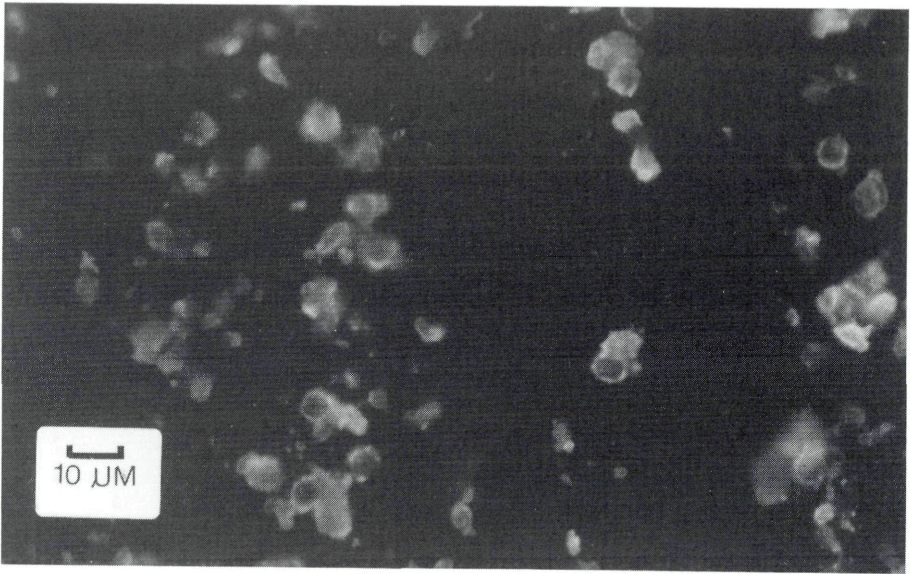


Abb. 5:

Nachweis der Pneumocysten mit Hilfe der Immunfluoreszenz mit polyklonalen *Pneumocystis carinii*-Antikörpern.

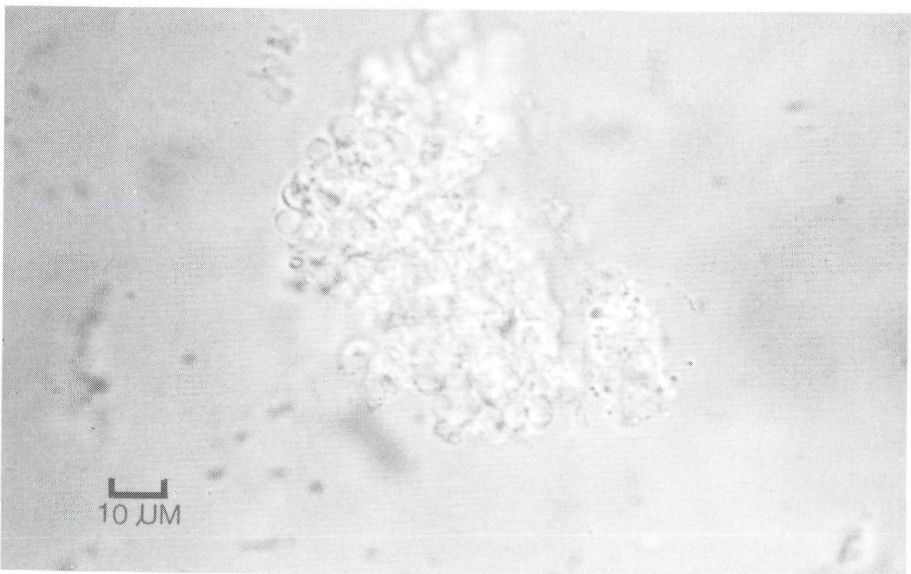


Abb. 6:

Trophozoiten und Zysten aus einem Bronchialsekret (nativ, ungefärbt), dargestellt mit der DIK-Optik nach NOMARSKI.

Für die Therapie der PCP bleibt Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) das Mittel der Wahl. Pentamidin ist mit vielen Nebenwirkungen behaftet. Die neue Applikationsform von Pentamidin als Aerosoltherapie scheint allerdings sowohl für die Akuttherapie als auch für die Prophylaxe Vorteile zu bieten. Weitere Erfahrungen müssen jedoch noch gesammelt werden. Andere Substanzen, wie Dimethylfluorornithin, Trimetrexat und Dapson, sind in der Erprobungsphase. Der Einsatz von Corticosteroiden für die Initialtherapie der PCP kann einen günstigen Effekt auf den Verlauf ausüben.

Schlüsselwörter

Pneumocystis carinii-Nachweis, *Pneumocystis carinii*-Antigen-Nachweis, *Pneumocystis carinii*-Antikörper-Nachweis, *Pneumocystis carinii*-Pneumonie, PCP-Therapie.

Summary

Tropical aspects in diagnostic and therapy of the human *Pneumocystis carinii* infection

Besides the conventional staining procedures new methods to provide direct identification are being introduced. Identifying the existence of circulation *Pneumocystis carinii* antigens in the blood by means of the ELISA technique could be a valuable addition to PCP diagnostics in the future. Further experience needs to be gained in order to prove the diagnostic value and relevance of this process with regard to PCP infections of different origins. Direct identification by means of the FITC-coupled *Pneumocystis carinii*-AB-conjugation (monoclonal and polyclonal) can be recommended with certain restrictions. At the moment, we consider using both conventional staining procedures (Giemsa as well as Grocott staining) to be the method of choice. Identifying the *Pneumocystis carinii* antibody titre (IgG/IgM) as an indirect method of identification is hardly suitable for rapid diagnosis.

The requirements in the diagnostic procedures of *Pneumocystis carinii*, will be augmented through the increasing number of HIV patients as well as through new forms of therapy causing immune suppression.

As regards the therapy of PCP, cotrimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole) remains the remedy of choice. Pentamidine has too many side effects. The new application form of pentamidine as an aerosol therapy seems to offer advantages both for acute therapy and prophylaxis.

Key words

Pneumocystis carinii identification, *Pneumocystis carinii* antigen identification, *Pneumocystis carinii* antibody identification, *Pneumocystis carinii* pneumonia, PCP therapy.

Literatur

1. EDMAN, J. C., KOVACS, J. A., MASUR, H., SANTI, D. V., ELWOOD, H. J., SOGIN, M. L. (1988): Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the Fungi. *Nature* 334, 519 - 522.
2. ZAMAN, K. M., WOOTEN, O. J., SUPRAHMANYA, B., ANKOBIAH, W., FINCH, P. J. P., KAMHOLZ, S. L. (1988): Rapid Noninvasive Diagnosis of *Pneumocystis carinii* from Induced Liquefied Sputum. *Annals of Internal Medicine*, 1 July 1988.

3. WEBER, G. (1988):
Direkter Nachweis von *Pneumocystis carinii* in Spontan-Sputum — eine neue Perspektive in der Labordiagnostik des erworbenen Immundefizienz-Syndroms AIDS.
Deutscher AIDS-Kongress, 8. und 9. Januar 1988, München.
4. LEMMER, K., SZABADOS, A. (1987):
unveröffentlicht.
5. SZABADOS, A., FREYTAG, A., SCHIERZ, G., DEINHARDT, F. (1986):
Studien zum Entwicklungszyklus von *Pneumocystis carinii*. Isolierung, Anreicherung von verschiedenen Entwicklungsstadien mit Hilfe der diskontinuierlichen Percoll-Gradiententechnik.
XX. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie, 9. - 11. Oktober, Innsbruck, Austria.
6. SZABADOS, A., SCHIERZ, G., DEINHARDT, F. (1986):
Die *Pneumocystis carinii*-Diagnostik.
AIDS II, Zuckschwerdt-Verlag, München/Bern/Wien/San Francisco, 93 - 102.
7. TANABE, K., FURUTA, T. (1987):
Detection of Circulating Antigens of *Pneumocystis carinii* in Human Sera by a Sandwich Enzyme-Immunoassay.
Zbl. Bakt. Hyg. A 264, 373 - 378.
8. MADDISON, S. E., HAYES, G. V., IVEY, M. H., TSANG, V. C. W., SLEMENDA, S. B., NORMAN, L. G. (1982):
Fractionation of *Pneumocystis carinii* Antigens Used in an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Antibodies and in the Production of Antiserum for Detecting *Pneumocystis carinii* Antigenemia.
Journal of Clinical Microbiology, June 1982, p. 1029 - 1035, Vol. 15, No. 6.
9. RAIZMAN, R. E., NEVA, F. A. (1975):
Detection of Circulating Antigen in Acute Experimental Infections with *Toxoplasma gondii*.
The Journal of Infectious Diseases, Vol. 132, No. 1, July 1975.
10. HASSL, A., ASPÖCK, H. (1989):
Laboratoriumsdiagnostik von *Toxoplasma*-Infektionen bei HIV-Patienten.
2. Deutscher AIDS-Kongress, Berlin, 23. und 24. Januar 1989.
11. PIFER, L. L., HUGHES, W. T., STANGO, S., WOODS, D. (1978):
Pneumocystis carinii Infection: Evidence for High Prevalence in normal and Immunosuppressed Children.
Pediatrics Vol. 61, No. 1, January 1978.
12. MADDISON, S. E., HAYES, G. V., SLEMENDA, S. B., NORMA, L. G., IVEY, M. H. (1982):
Detection of Specific Antibody by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Antigenemia by Counterimmunoelectrophoresis in Human Infected with *Pneumocystis carinii*.
Journal of Clinical Microbiology, June 1982, p. 1036 - 1043, Vol. 15, No. 9.
13. McNABB, S. J. N., GRAVES, D. C., KOSANKE, S. D., MOYER, M. J., IVEY, M. H. (1988):
Pneumocystis carinii Antigen Detection in Rat Serum and Lung Lavage.
Journal of Clinical Microbiology, Sept. 1988, p. 1763 - 1771, Vol. 26, No. 9.
14. MEYERS, J. D., PIFER, L. L., SALE, G. E., THOMAS, E. D. (1979):
The Value of *Pneumocystis carinii* Antibody and Antigen Detection for Diagnosis of *Pneumocystis carinii* Pneumonia after Marrow Transplantation.
American Review of Respiration Disease, Vol. 120, 1979.
15. KOVACS, A. J., MASUR, H. (1988):
AIDS Commentary. *Pneumocystis carinii* Pneumonia: Therapy and Prophylaxis.
16. SZABADOS, A., HOFFMANN, R., LUTHER, M., GÖBEL, E., SCHIERZ, G., DEINHARDT, F. (1984):
Die *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie: Klinische, diagnostische und therapeutische Aspekte.
Dtsch. Ärztebl.-Ärzte. Mitteil., 15. August 1984, p. 2359 - 2366, Vol. 81, No. 33.
17. MERZ, B. (1988):
Aerosolized Pentamidine Promising in *Pneumocystis* Therapy, Prophylaxis.
JAMA, June 10, 1988, p. 3223 - 3224, Vol. 259, No. 22.
18. ALLEGRA, J. C., CHABNER, B. A., TUAZON, C. U., OGATA-ARAKAKI, D., BAIRD, B., DRAKE, J. C., MASUR, H. (1988):
Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia with Trimetrexate in Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS).
Seminars in Oncology, April 1988, p. 46 - 49, Vol. 15, No. 2.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. med. Dipl. Biochem. A. Szabados
Max von Pettenkofer Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
der Universität München

Pettenkoferstraße 9a
D-8000 München 2

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: 1989

Band/Volume: [11](#)

Autor(en)/Author(s): Szabados Andreas, Lemmer Karin, Schierz G., Deinhardt F.

Artikel/Article: [Aktuelle diagnostische und therapeutische Aspekte der Pneumocystis carinii-Infektion beim Menschen. 1-12](#)