

# Listerien

## Vorkommen:

Listerien sind robuste, wenig anspruchsvolle Keime, die somit in vielen Lebensmitteln pflanzlichen wie tierischen Ursprungs zu finden sind. Aber auch während der Verarbeitung von Nahrungsmitteln kann eine Kontamination von außen durch Menschen und Werkzeuge erfolgen, denn bis zu 30 Prozent gesunder Menschen können asymptomatische Träger von Listerien sein und diese mit dem Stuhl ausscheiden. Weiterhin kann während der Lagerung eine Vermehrung der Keime erfolgen, denn Listerien haben die Fähigkeit, sich nicht nur bei 37 °C im Menschen, sondern auch bei Zimmertemperatur und sogar bei 4 °C im Kühlschrank zu vermehren (HOF, 1990).

So können Listerien in vielen zum Verzehr bereiteten Nahrungsmitteln nachgewiesen werden. So können zum Beispiel Speisepilze (JUNTILLA, BRANDNER, 1989) befallen sein. Kopfsalat, der abgepackt in Plastikbeuteln im Kühlfach der Kaufhäuser liegt, ist bis zu zwölf Prozent mit Listerien behaftet (S ZMUR, WALKER, 1988).

Saures Dressing (pH < 4,5) tötet Listerien nach einiger Zeit ab.

Andere pflanzliche Nahrungsmittel, die natürliche Säuren enthalten, wie Äpfel und Tomaten, sind allenfalls oberflächlich besiedelt. In Karotten findet sich ein noch nicht charakterisierter Stoff, welcher Listerien vernichtet. Sie können somit praktisch gefahrlos als Rohkost verzehrt werden (B EUCHAT, BRACKETT, 1990). • Da die vegetativen Listerienzellen wenig hitzestabil sind, werden sie schon bei einer Erwärmung der Kost auf 70 °C nach einigen Minuten abgetötet. Zu erwähnen wäre allerdings, daß Mikrowellenerhitzung oft weniger effektiv ist als herkömmliche Methoden, weil dabei Listerien in Kälteinseln überleben können. In Lebensmitteln tierischen Ursprungs werden Listerien noch häufiger entdeckt. Salami und andere Wurstsorten sind bis zu 80 Prozent mit Listerien behaftet (EUFEL, 1989).

In letzter Zeit wurden sie häufig auch in Käse gefunden. Besonders bei Weichkäse kann die Oberfläche bis zu 20 Prozent mit Listerien kontaminiert sein (BREER, SCHOPFER, 1989).

Die Bakterien sind dabei nicht gleichmäßig verteilt, sondern besiedeln die Rinde in Mikrokolonien.

Daß Listerien in vielen Lebensmitteln vorhanden sind, kann toleriert werden, zumindest, wenn die Keimzahlen nicht allzu hoch sind (Bundesgesundheitsamt 1991).

Nachdem schon lange bekannt war, daß Listerien in verschiedenen Lebensmitteln zu finden sind, haben erst Infektionen in Kanada (SCHLECHT et al., 1983), den USA (FLEMING et al., 1985; S ALMINEN et al., 1988) und in der Schweiz (MALINVERNI et al., 1985) gezeigt, daß der Verzehr von kontaminierten Nahrungsmitteln zu epidemieartigem Auftreten von Listeriose führen kann. Somit scheint die orale Aufnahme der wichtigste Weg für eine Infektion des Erwachsenen zu sein. Es wird diskutiert, ob eine vorausgehende Enteritis mit anderen Erregern eine Listeriose begünstigt (LORBER, 1991; SCHWARTZ et al., 1989; SCHMIDT-WOLF et al., 1987).

## Wirkungscharakter:

Von den sieben bekannten Listerienarten ist nur *Listeria monocytogenes* für den Menschen pathogen (HOF). Und selbst innerhalb dieser Art gibt es deutliche Virulenzunterschiede von Stamm zu Stamm (HOF, ROCOURT, 1992).

Pathogene Listerien haben die Fähigkeit, sich auch innerhalb von Wirtszellen, zum Beispiel in professionellen Phagozyten, auf ganz spezielle Weise zu vermehren (HOF).

Da einerseits das Vorkommen potentiell pathogener Listerien in der Nahrung häufig ist, die Listeriose dagegen selten, kann man annehmen, daß beim gesunden Menschen wirkungsvolle Abwehrmechanismen existieren, wie z.B. Lysozym im Speichel und in der Magensäure. Eine Achlorhydrie bei alten Menschen und beim Hospitalisierten sind Risikofaktoren. Vielleicht begünstigt die Lagerung der Listerien in Wirtszellen, zum Beispiel in Granulozyten von Milch, eine Passage bis in den Dünndarm, wo vermutlich die Invasion stattfindet.

Pathogene Listerien können selbst nichtprofessionelle Phagozyten aktiv zu einer Internalisierung anregen. So gelangen sie über die anatomische Schleimhautbarriere hinweg in die Zirkulation; allerdings sind nur

wirklich pathogene Listerien in der Lage, der unspezifischen Abwehr durch Leukozyten und Makrophagen zu entgehen. Wenn diese Abwehrzellen durch eine rasch folgende Reaktion der T-Lymphozyten zu gesteigerter Aktivität gebracht werden, begrenzt oder beendet diese zeitvermittelte Immunität die Infektion in aller Regel. Sind diese Abwehrreaktionen vermindert, zum Beispiel bei einer Unterfunktion der Makrophagen oder der T-Lymphozyten, können sich die Listerien vermehren und verteilen. Dabei ist vor allem das ZNS Prädilektionsort (HOF).

Zu den prädisponierenden Faktoren müssen außerdem Krebs- und Leukämieerkrankungen, Wegenersche Granulomatosen, Eisenüberladung, Diabetes und Alkoholismus gerechnet werden.

Die häufigste Manifestation einer Listeriainfektion ist die Sepsis, oft begleitet von Meningitis. Listerien sind wohl die einzigen Bakterien, die neben der Infektion der Hirnhäute auch noch das Hirnparenchym befallen. Mitunter ist die Enzephalitis die Hauptmanifestation, was zu diagnostischen Problemen führt. Andere Lokalisationen sind Endokarditis, Konjunktivitis oder die Subkutis.

Erwachsene haben schon zu mehr als 90 Prozent Kontakt mit Listerien gehabt und sind somit weitgehend immun. Sie besitzen spezifisch stimulierte T-Lymphozyten (MUNK, KAUFMANN, 1988), die die wichtigsten Träger der Immunabwehr bei der Listeriose darstellen, während humorale Antikörper von untergeordneter Bedeutung sind (HAHN, KAUFMANN, 1981).

Leichte, passagere Infektionen kommen vermutlich immer wieder vor, werden aber ohne Blutkulturen nicht als Listeriainfektion erkannt. Frauen, die ein infiziertes Kind gebären, erinnern sich hinterher gelegentlich, daß während der Schwangerschaft eine fieberhafte, grippeähnliche Episode abgelaufen ist (NIEMANN, LORBER, 1980).

#### Nachweis:

Der mikroskopische Nachweis von kurzen grampositiven Stäbchen, zum Beispiel im Liquor oder im Eiter, ergibt schon einen ersten Verdacht auf Listeriose.

Durch kulturellen Nachweis kann die Diagnose abgesichert werden (HOF). Moderne Methoden zum Antigen- oder Gennachweis sind für die Diagnostik der Listeriose des Menschen noch nicht einsatzfähig. Der Nachweis von spezifischen Antikörpern im Serum hat wenig Aussagekraft. Erstens ist die Immunantwort beim akuten Geschehen noch gar nicht in meßbarem Maße erfolgt, insbesondere beim abwehrgeschwächten Patienten. Zweitens kann der Test, Komplementbindungsreaktion oder Agglutination, von früheren Kontakten her positiv oder durch kreuzreagierende Antigene stimuliert sein (CHATZIPANAGIOTOU, HOF, 1988).

Besonders bei abgegrenzter Enzephalitis ist somit eine Diagnose sehr erschwert. Vielfach läßt sie sich nur ex juvantibus nach einem Ansprechen auf die antibiotische Therapie vermuten. Stets sollte versucht werden, sie durch Blutkulturen zu sichern, da gelegentlich eine septische Streuung erfolgt (HOF).

#### Therapie:

Trotz der guten In-vitro-Empfindlichkeit auf viele Antibiotika ist die Therapie der Listeriose nicht sehr effektiv. Etwa 30 Prozent der Patienten sterben an der Infektion. Diese hohe Letalität kann durch die Erkrankung zumeist vorgeschädigter Patienten sowie durch die intrazelluläre Lagerung der Listerien erklärt werden. Sie ist der Grund für das Versagen vieler Antibiotika, die nicht in die Wirtszellen eindringen können (HOF).

Da bei der häufigsten Form der menschlichen Listeriose, der Sepsis und Meningitis, Listerien auch extrazellulär liegen, sprechen diese gut auf Ampicillin (Amoxicillin) an. Oft sind die Erreger jedoch tolerant gegen diese Aminopenicilline, so daß diese auch in recht hohen Konzentrationen nur bakteriostatisch wirken. Es muß eine prolongierte Therapie durchgeführt werden. Eventuell sollte man nach 14 Tagen Therapie und einer Pause von etwa einer Woche einen zweiten Behandlungszyklus über 14 Tage beginnen.

Andere Penicillinderivate, wie Mezlocillin und Piperacillin, sind dem Ampicillin deutlich unterlegen. Auf keinen Fall sollten Cephalosporine eingesetzt werden, da Listerien die penicillinbindenden Proteine (PbP) fehlen, die für den antibakteriellen Effekt dieser Antibiotika notwendig sind (HAKENBECK, HOF, 1991).

Bei gleichzeitiger Gabe von Gentamicin mit Ampicillin oder Amoxicillin wird in vitro ein synergetischer Effekt beobachtet. Daher führt eine Kombinationsbehandlung von Ampicillin oder Amoxicillin mit Gentamicin (Amikacin ist weniger geeignet) immer noch zu den besten Ergebnissen. Auch könnte zusätzlich Rifampicin gegeben werden, da dies die intrazellulären Listerien gut erreicht und eine komplette Ausheilung erwartet werden kann. Praktische Erfahrungen liegen hierzu noch nicht vor. Nach zu kurzer

Behandlungsdauer ist eine endogene Reinfektion durch intrazelluläre Erreger möglich (MARGET, SEELIGER, 1988).

Bei Allergie gegen Ampicillin kann man Cotrimoxazol (Bactrim®, Eusaprim® oder - zumindest beim Erwachsenen, jedoch nicht während einer Schwangerschaft - Tetrazyklin verabreichen. Auch die neuen Makrolidderivate, wie Clarithromycin (Klacid®) und Roxithromycin (Rulid®), sind vielversprechend.

(Quelle: HOF, H., NICHTERLEIN T., ULBRICHT, A., STREHLE, G.: Die Listeriose der Erwachsenen - Eine Lebensmittelinfektion. Dt. Ärztl. 90/195 (Heft 6))

#### Kasuistik:

Bei der Patientin handelt es sich um eine 50jährige Frau ohne wesentliche Vorerkrankungen. Alkoholmißbrauch wurde glaubhaft verneint. Im Sommer und vor allem in den Wintermonaten pflegte die Patientin regelmäßig zwei- bis dreimal wöchentlich ein Solarium aufzusuchen.

Zwei Wochen vor der Aufnahme im Dezember 1992 klagte die Patientin über Unwohlsein, Abgeschlagenheit, Fieber und anhaltende Kopfschmerzen. Hinzu traten später Schwindel und Verwirrtheit. Bei der Aufnahme zeigte sich eine für die Jahreszeit ungewöhnlich stark gebräunte, altersentsprechend aussehende, leicht übergewichtige 50jährige Patientin. Auf Rücken und Gesäß wies sie umschriebene hellfarbene Hautareale auf, die den Aufgestellen bei Ganzkörperbräunung entsprachen. Zeichen für eine kardiale oder respiratorische Insuffizienz bestanden nicht. Der Blutdruck betrug 105/65 mmHg bei einer leichten Tachykardie von 110 Schlägen/min. Die Körpertemperatur lag bei 37,6 °C axillär. Die Patientin war verwirrt und zeitlich, örtlich und zur Person nur teilweise orientiert. Neurologisch bestand ein deutlicher Meningismus, ein Schwindel und eine Paraphasie. Der übrige neurologische und körperliche Untersuchungsbefund war unauffällig. Sonographisch ergab sich eine Hepatosplenomegalie bei ansonsten homogener Organstruktur.

Die Laborparameter ergaben eine beschleunigte BKS von 34/71 mm nach Westergren, eine Leukozytose von 18,9 10<sup>7</sup>L mit Neutrophilie von 85,6 Prozent einschließlich sieben stabkernigen Leukozyten sowie eine Lymphopenie von 6,1 Prozent. Darüber hinaus zeigte sich eine Erhöhung des Fibrinogens auf 722 mg/dl, des C-reaktiven Proteins auf 13,4 mg/dl, des Bilirubins auf 3,2 mg/dl sowie eine mäßiggradige Vermehrung der lebertypischen Enzyme sowie der cij- und  $\alpha$ -Globulin-Fractionen. Die Analyse des Liquors ergab eine deutliche Vermehrung der Zellzahl auf 450/3 Zellen mit einem Lymphozytenanteil von 91 Prozent und eine erhöhte Eiweißkonzentration von 171 mg/dl. Kulturell konnten aus dem Liquor *Listeria monocytogenes* angezüchtet werden. Andere kulturelle und serologische Untersuchungen blieben ohne Ergebnis.

Unter einer antibiotischen Therapie aus Aminopenicillin und Certomycin bildeten sich die Beschwerden der Patientin langsam zurück. Als Komplikationen traten während des stationären Aufenthaltes passager neurogene Blasenentleerungsstörungen und ein paralytischer Subileus auf. Die Patientin wurde nach insgesamt sechs Wochen mit noch leicht fortbestehendem Schwindel zur Rehabilitation in eine Fachklinik verlegt.

Die Bestrahlung mit langwelligem ultraviolettem Licht (UV-A,  $\lambda = 360$  nm) wird als Phototherapie bei der Behandlung der Psoriasis erfolgreich eingesetzt. Sie findet darüber hinaus in der Dermatologie bei Vitiligo und Mycosis fungoides sowie bei der Neugeborenen-Hyperbilirubinämie in der Pädiatrie therapeutische Anwendung. In den letzten Jahren erfreut sich aber darüber hinaus die Exposition mit UV-A-Strahlung (mit geringen UV-B und UV-C-Anteilen) in Schönheitssalons oder Solarien zur Bräunung der Haut zunehmender Beliebtheit.

Die Listeriose des Erwachsenen tritt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bei Patienten mit definierter Abwehrschwäche auf. Dabei ist eben vor allem eine Insuffizienz der Makrophagen und verschiedener Subpopulationen der T-Lymphozyten entscheidend.

Man muß allerdings zugeben, daß es dennoch auch Fälle gibt, wo kein manifester Defekt vorliegt, daß als selbst bei einem jungen, bis dato gesunden Menschen eine Listeriose entsteht, weil eben spezielle, hochvirulente Stämme von *Listeria monocytogenes*, in ausreichend hoher Dosis, auf nüchternen Magen oder eventuell gleichzeitig mit einer anderen, bahrenden Infektion aufgenommen, auch eine funktionsfähige Abwehr überwinden. Folglich ist allein die Tatsache einer Listeriose noch kein Beweis für eine Abwehrschwäche, wenngleich es auch Anlaß genug sein sollte, Hinweise für einen definierten Mangel zu suchen.

Bei einer Betrachtung der Epidemiologie der Listeriose fällt auf, daß die Mehrzahl der Fälle in der Tat im Sommer auftreten, zum Beispiel bei der heftigen Listerioseepidemie 1992 in Frankreich mit 293 Erkrankungsfällen (GOULET et al., 1993). Andererseits traten die meisten Fälle im Elsaß und nicht in der Provence

auf; überhaupt fehlen Hinweise über eine geographische Prävalenz der Listeriose in äquatornahe Ländern.

(Quelle: KÖGEL C, DEIBERT P., ENGEL M., VON ZEDTWITZ A., HÄUSSINGER D., GEROK, W.: UVA-Licht-ein weiterer Risikofaktor für Listeriose? *Ärztbl.* 91/18.3.94)

### Literatur:

- BEUCHAT, L.R., BRACKETT, R.E.: Inhibitory effects of raw carrots on *Listeria monocytogenes*. *Appl. Environm. Microbiol.* 56,1734-1742 (1990)
- BREER, C, SCHOPFER, K.: Listerien in Nahrungsmitteln. *Schweiz. Med. Wschr.* 119, 306-311 (1989)
- Bundesgesundheitsamt: Empfehlungen des Bundesgesundheitsamtes zum Nachweis und zur Bewertung von *Listeria monocytogenes* in Lebensmitteln. *Bundesgesundheitsblatt* 34,227-229 (1991)
- CHATZIPANAGIOTOU, S., HOF, H.: Sera from patients with high titers of antibody to Streptolysin = react with listeriolysin. *J. Clin. Microbiol.* 26,1066-1067 (1988)
- FLEMING, D.W., COCHI, S.L., MACDONALD, K.L., BRONDUM, J., HAVES, P.S., PLYKAYTIS, B.D., HOLMES, M.B., ANDURIER, A., BROOME, C.V., REINGOLD, A.L.: Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of listeriosis. *N. Engl. J. Med.* 312,404-407 (1985)
- GELLIN, B.G., BROOME, C.V.: Listeriosis. *J. Amer. Med. Ass.* 261,1313-1318 (1989)
- GOULET, V., LEPOUTRE, P., VEIT, P., ROCOURT, J., COURTIEN, A.-L., DEHAUMONT, P.: Epidemie de listeriose en France. Bilan final et resultants de l'enquete epidemiologique. *Bull. Epid. Hebd.* 4,13-14 (1993)
- HAHN, H., KAUFMAN, S.H.E.: The role of cell-mediated in bacterial infections. *Rev. inf. Dis.* 3,1221-1250 (1981)
- HAKENBECK, R., HOF, H.: Relatedness of penicillin-binding proteins from various *Listeria* species. *FEMS Microbiol. Letters*, 84,191-196 (1991)
- HOF, H.: Listerien - eine Herausforderung für die Diagnostik. *Immun. Infekt.* 18, 35-39 (1990a)
- HOF, H.: Pathogenese und Therapie der Listeriose. *DMW*115,1639-1646 (1990b)
- HOF, H.: Intracellular microorganisms: a particular problem for chemotherapy. *Infection* 19, Suppl. 4, 193-15 (1991)
- HOF, H., ROCOURT, J.: Is any isolated from food a health risk? *Int. J. Food. Microbiol.* (1992)
- HOF, H., SEELIGER, H.P.R., SCHRETTENBRUNNER, A., CHATZIPANAGIOTOU, S.: The role of *Listeria monocytogenes* and other *Listeria* spp. in foodborne infections. *Proc. 2ndWorlds Congr. Foodborne Infections and Intoxications*, Berlin, 220-223(1986)
- JUNTILLA, J., BRANDNER, M.: *Listeria monocytogenes* septicemia associated with consumption of salted mushrooms. *Scand. J. Infect. Dis* 21,339-342 (1989)
- LORBER, B.: Listeriosis following shigellosis. *Rev. inf. Dis* 13, 865-866 (1991)
- MALINVERNI, R., BILLE, J., PERRET, C, REGLI, F., TANNER, F., GLAUSER, M.P.: Listeriose epidemique. *Schweiz. Med. Wschr.* 115,2-10(1985)
- MARGET, W., SEELIGER, H.P.R.: *Listeria monocytogenes* infections - therapeutic possibilities and problems. *Infection* 16 (Suppl 2), 175-177(1988)
- MUNK, M.E., KAUFMANN, S.H.E.: *Listeria monocytogenes* reactive T-lymphocytes in healthy individuals. *Microb. Pathog.* 5,49-54 (1988)
- NIEMANN, R.E., LORBER, B.: Listeriosis in adults: a changing pattern. *Rev. inf. Dis* 2,207-227 (1980)
- PÖHN, H.-Ph., GROSSMANN, R.: Infektionsepidemiologische Situation in der Bundesrepublik Deutschland 1988. *Bundesgesundheitsblatt* 33,43 (1990)
- POTEL, J.: Zunehmend häufiger: Listeriose. *DT. ÄRZTEBLATT* 80 (1983)
- ROBERTS, T., PINNER, R.: Economic impact of disease caused by *Listeria monocytogenes*. In: Miller HJ., Smith, J.L., Somkuti, G.A. (ed.) *Foodborne listeriosis*. Elsevier, 137-149 (1990)
- SALMINEN, C, HIRD, D.W., YONCKURA, M.L., HAYES, P., WEAVER, R., ANDURIER, A., PLIKAYTIS, B.D., FANNIN, S.L., KLEKS, A., BROOME, C.V.: Epidemic listeriosis associated with mexican-style cheese. *N. Engl. J. Med.* 319, 823-82 (1988)
- SCHLECHT, W.F., LAVIGNE, P.M.N., BORTOLUSSI, R.A., ALLEN, A., HALDANE, E.V., WORT, A.J., HIGHTOWER, A.W., JOHNSON, S.E., KING, S.H., NICHOLLS, E.S., BROOME, C.V.: Epidemic listeriosis - evidence for transmission by food. *N. Engl. J. Med* 308,203-206 (1983)
- SCHMIDT-WOLF, G., SEELIGER, H.P.R., SCHRETTENBRUNNER, A.: Menschliche Listeriose-Erkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland, 1969-1985. *Zbl. Bakt. Hyg.* 265,472-486 (1987)
- SCHWARTZ, B., HEXTER, D., BROOME, C.V., HIGHTOWR, A.W., HIRSCHORN, A.B., PORTER, J.D., HAVES, P.S., BTCH, W.F., LORBER, B., FARRIS, D.G.: Investigation of an outbreak of listeriosis: new hypothesis for the etiology of epidemic *Listeria monocytogenes* infection. *J. infect. Dis* 159, 680-685 (1989)
- SIZMUR, K., WALKER, C.W.: *Listeria* in prepacked salads. *Lancet*, 1167 (1988)
- TEUFEL, P.: Aktuelle Risikokeime in Lebensmittel. *Zbl. Bakt. Hyg.* 187 B, 578-590 (1989)