

Septische Listeriose bei einem Fohlen – Ein Fallbericht

Monika Kröz¹, O. Geisel¹, G. Wolf² und W. Hermanns¹

¹ Institut für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität, München

² Institut für Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Zusammenfassung

Ein Fall von septischer Listeriose bei einem Fohlen wird beschrieben. Das Warmblutfohlen starb am siebten Lebenstag und wurde zur Feststellung der Todesursache am Institut für Tierpathologie der Universität München seziert. Makroskopisch wurden insbesondere multiple herdförmige Leberveränderungen und eine hochgradige Skelettmuskeldystrophie festgestellt. Die Diagnose „septische Listeriose“ wurde im folgenden mittels der histologischen und bakteriologischen Untersuchung gestellt. Als prädisponierender Faktor für die Manifestation der Erkrankung wird die Skelettmuskeldystrophie angenommen.

Schlüsselwörter: *Listeria monocytogenes*, Sepsis, Histopathologie, Pathogenese, Pferd

Listeria monocytogenes septicemia in a foal – case report

A case of septicemic listeriosis in a foal is presented. The Warmblood-foal died at seven days of age and was dissected in order to determine the cause of its death. Gross pathology revealed multiple foci in the liver and severe skeletal muscle dystrophy. The diagnosis „septicemic listeriosis“ was based on histological and bacteriological results. The muscle dystrophy is assumed to be a predisposing factor for the manifestation of listeriosis in this case.

keywords: *Listeria monocytogenes*, septicemia, histopathology, pathogenesis, horse

Die Listeriose ist eine relativ selten vorkommende Infektionskrankheit mit weltweiter Verbreitung, die bei Menschen und zahlreichen Tierarten, insbesondere bei Haussäugetieren und Geflügel, auftreten kann (Pulst, 1964; Dedié et al., 1993; Low and Donachie, 1997). Ihre wesentlichen Manifestationsformen sind die zerebrale Form als ascendierende Meningoenzephalitis, neuro-lymphogen von der Nasen- oder Maulschleimhaut ausgehend, die metrogene Form, ausgehend von einer nekrotisierenden Plazentitis mit dia-plazentarer Infektion des Fetus und anschließendem Abort, die Organlisteriose (z.B. Mastitis) sowie die septische Form, die in der Regel bei Neugeborenen mit der sogenannten „Granulomatosis infantiseptica“ in Erscheinung tritt. Über die septische Verlaufsform beim Pferd liegen nur wenige Berichte vor (s. Tab. 1), weshalb mit diesem Beitrag über einen weiteren Fall berichtet werden soll.

Kasuistik

Ein Warmblut-Stutfohlen war nach seiner Geburt, die komplikationslos verlief, zunächst munter und zeigte guten Appetit. Am ersten Lebenstag wurde es prophylaktisch mit einem Paramunitätsinducer und Tetanus-Serum versorgt. Einen Tag darauf war es nicht mehr in der Lage, selbst aufzustehen, zeigte jedoch nach wie vor gute Sauglust, war munter und aufmerksam. Zwei Tage nach der Geburt fiel das Fohlen durch reduziertes Allgemeinbefinden auf und wurde daraufhin mit nicht näher bezeichneten Antibiotika

und Infusionen behandelt. Darüber hinaus wurden Vitamine und Mineralstoffe, insbesondere Vitamin E und Selen, sowie nochmals Paramunitätsinducer verabreicht. Am siebten Lebenstag zeigte das Fohlen Apathie, forcierte Atmung und Unvermögen zu stehen, bevor es mit Schaum vor dem Maul starb. Die Obduktion erfolgte etwa 12 Stunden post mortem, wobei auch Organproben für die histologische und bakteriologische Untersuchung entnommen wurden. Der Herkunftsbetrieb mit 40 Pferden liegt in einer nachweislich als Selenmangelgebiet bekannten Region im Voralpenland. Während des Winterhalbjahres wird an die Pferde Maissilage ad libitum verfüttert. In demselben Bestand wurden bislang keine weiteren Fälle von Listeriose bekannt.

Pathologisch-anatomische Befunde

Das Leberparenchym war von zahllosen, im Durchmesser bis zu 2 mm großen, scharf begrenzten, weißlichen, teils über die Oberfläche erhabenen Herden durchsetzt (Abb.1). Ein einzelner gleichartiger Herd fand sich in der Rinde der linken Niere. Die Skelettmuskulatur war hellstreifig und trocken. Ferner lagen folgende Veränderungen vor: geringgradige follikuläre Hyperplasie der Milz, streifige peritrichaeale Blutungen, hochgradiges akutes Stauungsödem der Lunge, akutes partielles alveoläres Emphysem sowie umschriebene kleinherdige katarrhalisch-eitrige pneumonische Parenchymverdichtungen im Bereich der Spitzenlappen, mehrere, im Durchmesser bis zu 1 cm große Ulzera in der

kutanen Magenschleimhaut nahe des Margo plicatus. Der Nabel und die Gelenke wiesen keine pathologischen Veränderungen auf.



Abb. 1: Leber des Fohlens mit septischer Listeriose. Multiple Herdnekrosen und Granulome.

Liver of a foal with septicemic listeriosis. Multiple necrotic foci and granulomas.

Pathologisch-histologische Befunde

In der Leber sind neben einer akuten Stauungshyperämie multiple Nekroseherde bzw. Granulome auffällig (Abb. 2). Im Zentrum dieser Herde befinden sich schollige Überreste untergegangener Hepatozyten mit Kerntrümmern, in einigen Herden auch zahlreiche neutrophile Granulozyten. Die Peripherie wird durch eine scharf begrenzte Zone untergehender, homogen-eosinophil gefärbter Hepatozyten mit verdämmerten Zellkernen gebildet. Einige Herde sind mit einem Wall aus Makrophagen als Ausdruck einer resorptiven Entzündung umgeben. Mittels Giemsa-Färbung sind extrazellulär im nekrotischen Gewebe und intrazellulär in untergehenden Hepatozyten und Makrophagen des Randbereichs plumpe kurze stäbchenförmige Bakterien (Abb. 3)

Tab. 1: Septische Listeriose beim Pferd in der Literatur

Bibliography of septicemic listeriosis in horses

Autor (Erscheinungsjahr)	Titel
Krage (1944)	Listerella-Infektion bei Fohlen
Pulst (1964)	Listeriose bei einem Fohlen
Roberts (1968)	Presumptive diagnosis of septicemic listeriosis in a colt
Emerson and Jarvis (1968)	Listeriosis in ponies
Mayer, Kinzler und Sickel (1976)	Listeriose in einem Reitpferdebestand
Clark et al. (1978)	Listeriosis in an Arabian foal with combined immunodeficiency
Wallace and Hathcock (1995)	Listeria monocytogenes septicemia in a foal

nachweisbar. Die Spezialfärbungen zur Überprüfung auf säurefeste Bakterien und Pilze liefern ein negatives Ergebnis.

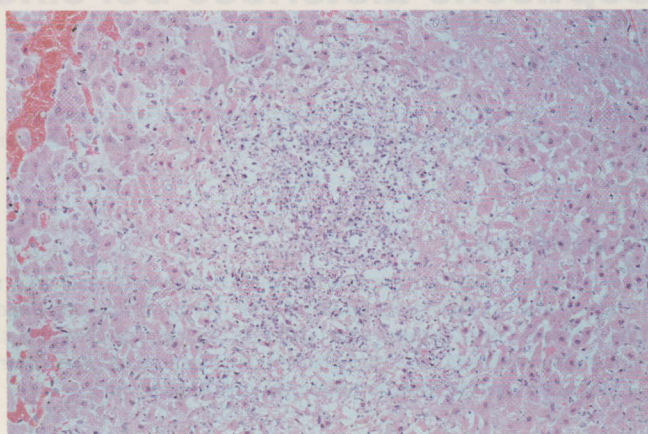


Abb. 2: Histologische Übersicht Leber. Frische Herdnekrose mit noch nicht ausgeprägter entzündlicher Zellinfiltration. In der Umgebung unverändertes Lebergewebe. Färbung Hämalaun/Eosin; Vergrößerung i. Orig. 175x.

Histological survey liver. Young necrotic focus surrounded by unaltered tissue. Inflammatory cellular infiltration not yet developed. HE, 175x.

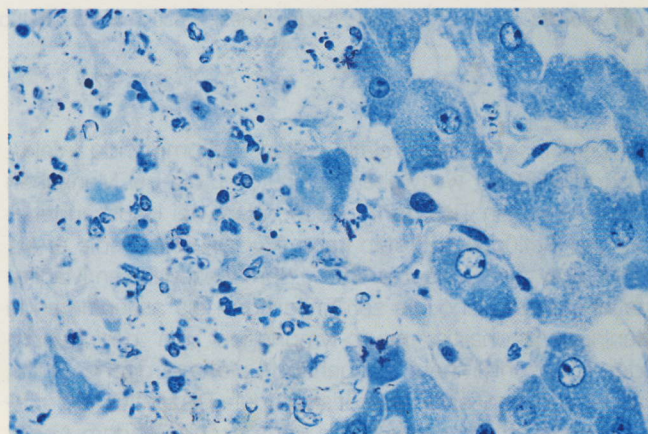


Abb. 3: Detail aus Abb. 2. Listerien frei in der Nekrose und vereinzelt in Hepatozyten. Färbung nach Wright/Giemsa; Vergrößerung i. Orig. 600x.

Detail from Abb. 2. Listeria loosely scattered in the necrotic area and occasionally located within hepatocytes. Wright/Giemsa, 600x.

In der Lunge befinden sich ebenfalls multiple Nekrosen unter Beteiligung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. In der Giemsa-Färbung können in mehreren Lokalisationen kugelige, in Ketten aneinandergelagerte Bakterien nachgewiesen werden. Neben einer für das Alter des Fohlens nicht ungewöhnlichen extramedullären Hämatopoese zeigt die Milz eine geringgradige follikuläre Hyperplasie, Einzelzellnekrosen sowie Ansammlungen bakterienhaltiger Makrophagen in den Sinus. Die Skelettmuskulatur ist hochgradig dystrophisch verändert im Sinne einer hyalinscholligen Degeneration mit Verkalkung nekrotischer Zellen, regenerativen Muskelknospen und beginnender Fibrosierung.

Bakteriologische Befunde

Die kulturelle bakteriologische Untersuchung der Organe Lunge, Leber, Niere und Milz wurde nach Standardmethoden durchgeführt. Aus Gewebeproben von Leber, Niere und Milz wurde *Listeria monocytogenes* isoliert. Die Differenzierung erfolgte nach Koloniemorphologie, β -Hämolyse, CAMP-Phänomen, Beweglichkeit, Gramfärbung und biochemischer Identifizierung mit dem Testsystem API-Coryne (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France). Zusätzlich wurden *E. coli* und β -hämolisierende Streptokokken der Serogruppe C (Streptococcal Grouping Kit, Oxoid/Unipath, Wesel) geringgradig in Leber und Niere sowie hochgradig in der Lunge festgestellt.

Diskussion

Der Erreger der Listeriose, *Listeria monocytogenes*, ist ein ubiquitär vorkommendes, fakultativ anaerob wachsendes Bakterium (Gedek *et al.*, 1993). Listerien sind grampositive kurze Stäbchen, die infolge peritricher Begeißelung beweglich sind. Sie sind auch bei niedrigen Temperaturen von 5–10°C vermehrungsfähig, was in Form der Kälteanreicherung zu diagnostischen Zwecken herangezogen wird. Das Wachstum ist ungehemmt in neutralem, schwach saurem oder schwach alkalischem Milieu. Dies erklärt, weshalb sich Listerien beispielsweise in schlecht gesäuerter Silage sowie auch bei niedrigen Temperaturen vermehren können, wohingegen eine stark saure Reaktion mit einem pH unter 5,6 zum Absterben der Listerien führt.

Ein Großteil der Erkrankungen, besonders bei Wiederkäuern, wird daher mit der Fütterung von minderwertiger, ungenügend gesäuerter Silage in Zusammenhang gebracht (Courtieu, 1991). Dementsprechend weist das Vorkommen der Listeriose eine regionale Häufung in Abhängigkeit von Haltungs- und Fütterungsmethoden auf (Dedié *et al.*, 1993).

Die Listeriose wird als Zoonose eingestuft, wobei jedoch die direkte Übertragung durch Kontakt oder durch Schmierinfektion die Ausnahme darstellt. In der Regel infiziert sich der Mensch an mit Listerien kontaminierten Nahrungsmitteln (Low und Donachie, 1997). Desgleichen erfolgt die Infektion bei Tieren überwiegend durch unbelebte Vektoren wie Futtermittel oder Einstreu (Dedié *et al.*, 1993).

Während Menschen und Tiere Listerien ausscheiden können, ohne klinische Symptome zu zeigen, manifestiert sich die Erkrankung insbesondere bei immunsupprimierten oder anderweitig geschwächten Individuen (Clark *et al.*, 1978). Infektionen mit Listerien während der Gravidität können zu Aborten bzw. zur Geburt septikämischer Nachkommen führen, während das Muttertier selbst nur leicht und unspezifisch erkrankt.

Auch Neugeborene mit unreifer Abwehrleistung können besonders empfänglich sein (Clark *et al.*, 1978). Prä- oder unmittelbar postnatal infizierte Individuen können eine Sepsis entwickeln, mit den für die septische Listeriose charakteri-

stischen Organveränderungen, wie multiplen Abszessen und Granulomen in den Parenchymen, besonders der Leber („Granulomatosis infantiseptica“).

Eintrittspforten für Listerien sind in erster Linie die Schleimhäute des Respirations- sowie des Verdauungstrakts (Dedié *et al.*, 1993). Der Erreger kann in verschiedenen Zellen des Wirtes überleben und sich dort sogar vermehren, z.B. in Makrophagen, aber auch in nicht-phagozytierenden Zellen, wie Hepatozyten oder Enterozyten. Dies führt beim immunkompetenten Wirt an der Eintrittspforte zunächst zur Bildung von Mikroabszessen, woran sich eine Generalisierung der Infektion anschließen kann. Die Infektabwehr erfolgt überwiegend durch T-Lymphozyten, die mit Hilfe von Zytokinen (TNF, IFN γ) Monozyten bzw. Makrophagen aktivieren. Damit verbunden ist ein Wechsel von den unspezifischen Mikroabszessen hin zur Ausbildung von granulomatösen Entzündungsherden, in denen es dem Organismus gelingt, die Listerien abzutöten. So stellt sich eine experimentelle Infektion der Leber wie folgt dar: Innerhalb der ersten 12 Stunden p.i. bestehen die Veränderungen aus kleinherdigen Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten und Monozyten im Lumen der Lebersinusoide (Rogers *et al.*, 1996). Nach 12 bis 24 Stunden entstehen Mikroabszesse. Dabei beherbergen die im Randbereich der Mikroabszesse gelegenen Hepatozyten zu diesem Zeitpunkt nur wenige intakte Listerien. Da Leberzellen das intrazelluläre Wachstum der Listerien selbst unter dem Einfluß von Zytokinen nicht kontrollieren können, vermehren sich die Listerien intrazellulär, bis die Zelle durch Apoptose zugrunde geht. Die dadurch freiwerdenden Listerien können nun von neutrophilen Granulozyten und aktivierten Makrophagen abgetötet werden. Histologisch stellt sich dieser Prozeß als Herdnekrose mit Entzündung dar, in deren Randbereich zugrundegehende Hepatozyten liegen, die unterschiedliche Mengen an Listerien enthalten.

Die pathologisch-morphologischen und bakteriologischen Befunde bei dem oben beschriebenen Fall weisen die Erkrankung des Fohlens als septikämisch verlaufende Listeriose aus. Diese Form der Listeriose kann sich nach Mayer *et al.* (1976) entwickeln, wenn eine insuffiziente Abwehrlage das Haften und die Entwicklung systemischer Infektionen begünstigt. Im vorliegenden Fall könnte eine reduzierte Abwehrlage unter anderem auf die generalisierte Skelettmuskeldystrophie vom Typ des Vitamin E-/Selenmangels zurückzuführen sein. Der Nachweis von β -hämolisierenden Streptokokken in den Organen spricht ebenfalls für das Vorliegen einer insuffizienten Infektabwehr des Fohlens. Auch andere Quellen stellen einen Zusammenhang zwischen Abwehrschwäche und Listeriensepsis her. So berichten Clark *et al.* (1978) von septischer Listeriose bei einem Araberfohlen mit kombiniertem Immundefekt (SCID), während bei dem von Wallace und Hathcock (1995) beschriebenen Fohlen profuser Durchfall als prädisponierendes Geschehen im Vordergrund der Symptomatik steht.

Der Infektionsweg bzw. die Eintrittspforte der Listerien ist im vorliegenden Fall nicht mehr sicher zu bestimmen. Am wahrscheinlichsten erscheint die postnatale Infektion über den Nabelstumpf, zumal aufgrund der Silagefütterung von

einem hohen Infektionsdruck durch Kontamination der Einstreu mit Listerien ausgegangen werden kann. Denkbar wäre auch eine omphalogene intrauterine Infektion. Nach Kelly (1992) können bei Neugeborenen fallweise miliare Leberabszesse mit besonderer Bevorzugung der linken Leberhälfte auftreten. Ein solches Verteilungsmuster spräche für die pränatale hämatogene Aussaat der Keime über die Nabelvene. In dem vorliegenden Fall waren jedoch alle Leberlappen gleichermaßen betroffen. Schließlich ist eine alimentäre Infektion mit portaler Einschwemmung der Bakterien in die Leber in Betracht zu ziehen, wenngleich entzündliche Veränderungen des Darmes als Primärläsion bei diesem Fohlen nicht nachweisbar waren.

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik erscheint die Erkennung der Listeriose am lebenden Tier problematisch, zumal der Verlauf der Septikämie mitunter so schnell zum Tode führt, daß das Ergebnis einer bakteriologischen Blutuntersuchung nicht abgewartet werden kann.

In frühen Stadien der Listeriose wird von Mac Kay und Mayhew (1991) ein Behandlungsversuch mit hochdosierten Antibiotika empfohlen, beispielsweise mit Penicillin G (50 000 E/kg KG 4 x tgl. i.v.) oder Na-Ampicillin (25 mg/kg KG 4 x tgl. i.v.) über mindestens 7 Tage, danach Procain-Penicillin G (22 000 E/kg KG 2 x tgl. i.m.) oder Na-Ampicillin (25 mg/kg KG 4 x tgl. i.m.) für weitere 7 Tage.

Differentialdiagnostisch sind Septikämien anderer Genese in Betracht zu ziehen. So wurden neben den bekannten Streptokokken- und Enterobakterien-Infektionen auch Erkrankungen durch *Bacillus piliformis* (Humber et al., 1988; Shirakawa et al., 1989) oder *Nocardia asteroides* (Bolon et al., 1989) bei Fohlen beschrieben.

Literatur

- Bolon, B., Buerge, C. D. and Cooley, A. J. (1989): Abortion in two foals associated with *Nocardia* infection. *Vet. Pathol.* 26, 277–278.
- Clark, E. G., Turner, A. S., Boysen, B. G. and Rouse, B. T. (1978): Listeriosis in an arabian foal with combined immunodeficiency. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 172, 363–366.
- Courtieu, A. L. (1991): Latest news on listeriosis. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 14, 1–7.
- Dedié, K., Bockemühl, J., Kühn, H., Vollmer, K.-J. und Weinke, T. (1993): Bakterielle Zoonosen bei Tier und Mensch. Enke, Stuttgart, S. 134–158.
- Emerson, F. G. and Jarvis, A. A. (1968): Listeriosis in ponies. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 152, 1645–1646.
- Gedek, B., Kaaden, O.-R., Mahnel, H. und Mayr, A. (1993): Gattung *Listeria*, Listeriose und Listeriose des Menschen. In: Mayr, A. (ed.):

- Rolle/ Mayr; Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre, 6. Aufl., Enke, 719–724.
- Humber, K. A., Sweeney, R. W., Saik, J. E., Hansen, T. O. and Morris, C. F. (1988): Clinical and clinicopathological findings in two foals infected with *Bacillus piliformis*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 193, 1425–1428.
- Kelly, W. R. (1992): The liver and biliary system. In: Jubb, K. V. F., Kennedy, P. C. and Palmer, N. (eds.): *Pathology of domestic animals*. 4. Aufl. S. 319–406.
- Krage, P. (1944): Listerella-Infektion bei Fohlen. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.*, 34, 30–31.
- Low, J. C. and Donachie, W. (1997): A review of *Listeria monocytogenes* and Listeriosis. *Vet. J.* 153, 9–29.
- Mac Kay, R. J. and Mayhew, I. G. (1991): Diseases of the nervous system. In: Colahan, P. T., Mayhew, I. G., Merritt, A. M. and Moore, J. N. (eds.): *Equine medicine and surgery*, Vol. 1, American Veterinary Publications, Goleta, California.
- Mayer, H., Kinzler, M. und Sickel, E. (1976): Listeriose in einem Reiterpferdebestand. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 89, 209–211.
- Pulst, H. (1964): Listeriose bei einem Fohlen. *Monatsh. Vet. Med.*, 19, 742–744.
- Roberts, D. (1968): Septicemic listeriosis in a colt. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 63, 396–397.
- Rogers, H. W., Callery, M. P., Deck, B. and Unanue, E. R. (1996): *Listeria monocytogenes* induces apoptosis of infected hepatocytes. *J. Immunol.* 156, 679–684.
- Shirakawa, T., Maruyama, K., Nakamura, N., Awakura, T., Ohishi, H., Senba, H., Higuchi, T., Sonoda, K., Ono, T. and Matsui, T. (1989): Tyzzer's disease in a foal. *Jpn. J. Vet. Sci.* 51, 444–446.
- Wallace, S. S. and Hathcock, T. L. (1995): *Listeria monocytogenes* septicemia in a foal. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 207, 1325–1326.

Dr. Monika Kröz
Dr. Odward Geisel
Prof. Dr. Walter Hermanns

Institut für Tierpathologie
Veterinärstr. 13
80539 München
Tel.: 089 - 2180 2530
Fax: 089 - 2180 2544

Dr. Georg Wolf
Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin
Veterinärstr. 13
80539 München