

Aus dem Institut für Neuropathologie der Universität Bonn (Direktor: Professor Dr. GERD PETERS) und der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Kyoto (Direktor: Professor Dr. MASASHI MURAKAMI)

Morphologischer Beitrag zur Kenntnis der Listeria-Meningoencephalitis beim Erwachsenen und beim Säugling

Von

HAJIME HIRASAWA*

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 14. April 1958)

Seit der Entdeckung der menschlichen Listeriose im Jahre 1951 wurden bis 1955 schon über 100 Fälle bekannt (SEELIGER). Während die pathologisch-anatomischen Veränderungen in Leber, Lunge, Milz Herz und anderen Organen bereits ausführlich beschrieben sind, wurde den Veränderungen am Gehirn bisher noch nicht genügende Aufmerksamkeit geschenkt.

1892 beschrieb HENLE bei Zwillingen in der Pia mater makroskopisch eine eitrige Meningitis, die durch das Auftreten miliarer grauer Knötchen ausgezeichnet war. Mikroskopisch fanden sich hier circumscripte Nekrosen mit granulomartigen Entzündungsscheinungen. Auch ließen sich gram-positive Bacillen feststellen. HENLES damalige Diagnose lautete „Pseudotuberkulose“. Ebenso konnte ASCHOFF (1901) bei einem Säugling einen ähnlichen Befund erheben.

Bis 1950 wurden weitere Hirnbefunde nicht bekannt. Seitdem ist die Listeria-Meningitis in einer ganzen Anzahl von Mitteilungen erwähnt worden (REISS u. Mitarb. 1951; SEELIGER u. Mitarb. 1952; HEIN 1952; L. SCHULTZE u. Mitarb. 1953; HAGEMANN u. Mitarb. 1953; H. SIMON 1953; ERDMANN u. POTEL 1953; LINZENMEIER 1953; H. G. GRAM 1955; REISS 1955; J. W. DEDERICK 1957; HOOD 1957).

Eingehend haben sich mit dem in Rede stehenden Krankheitsbild SIMON und REISS beschäftigt. Von SIMON insbesondere wurde nach Untersuchungen an vier Gehirnen der granulomartige Charakter der Meningoencephalitis nach Listeria-Infektion als charakteristisch herausgestellt. Ausgeprägte Granulome kommen nach seinen Befunden nur in der Hirnrinde und unter dem Ependym vor, während Leptomeninx und Plexus chorioideus lediglich granulomartige Infiltrate („angedeutete Herdformen“) zeigen. Im Marklager fand der Autor eine Nekrose mit relativ spärlicher glößer Umgebungsreaktion und geringen perivasculären Infiltraten. Im einzelnen fand SIMON in den periventrikulär gelegenen Herden eine erhebliche

* Stipendiat der Alexander-von-Humboldt-Stiftung.

Wucherung reticulo-histiozytärer Gefäßwandelemente, begleitet von starker mikro- und astroglöser Reaktion; auch hob er die starke diffuse seröse Durchtränkung mit Auflockerung des Gewebes hervor. Im Plexus chorioideus stellte S. eine starke Hyperämie und Wucherung des Stomas fest. Auch beobachtete er hier besonders reichlich grampositive Listerien. Das Ependym war in seinen Fällen vielfach untergegangen. Gelegentlich war eine Ependymitis granularis nachweisbar. Im übrigen waren die Erreger besonders im Bereich der „periventrikulären Gewebsräume“, in den obersten Rindenschichten und im Bereich des Plexus chorioideus festzustellen. Nach REISS rangiert die Beteiligung von Hirn und Hirnhäuten, verglichen mit der Beteiligung anderer Körperorgane, an neunter Stelle.

Eigene Untersuchungen

1956 und 1957 konnten am hiesigen Institut drei Gehirne untersucht werden, deren Träger an einer *Listeria*-Infektion verstorben waren. Es handelt sich um zwei Erwachsene und ein Kind.

Fall 1¹. M., ♀, SN 98/56. Akut an Enteritis erkrankt. Nach 5 Tagen zunehmende Bewußtseinstrübung. Meningitische Symptome. Tod am 8. Tag.

Makroskopischer Befund. Außer einer deutlichen Trübung im Bereich der weichen Häute über der Konvexität werden keine krankhaften Veränderungen entdeckt. Hirndruckzeichen sind nicht vorhanden. Nach Zerlegung in mehrere Frontalscheiben ist lediglich eine starke Füllung der intracerebralen Gefäße auffällig, die insbesondere auch durch das *makroskopisch unveränderte Ependym* hindurchschimmern.

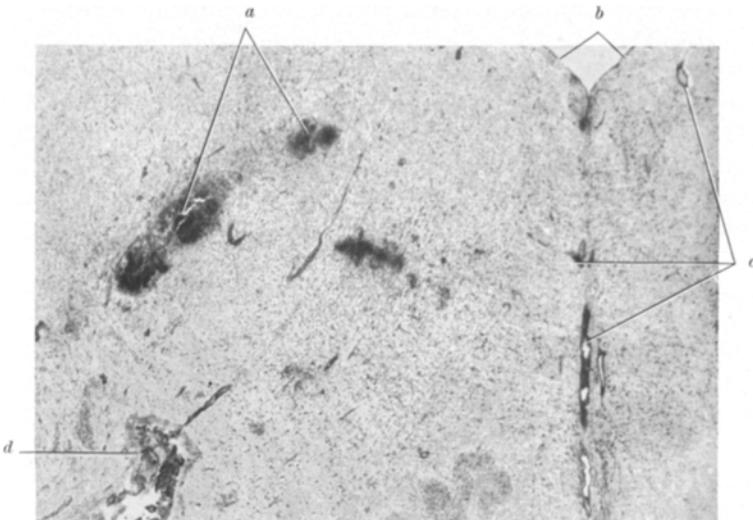


Abb. 1. SN 98/56. Färbung nach NISSL. Übersichtsbild der Medulla oblongata. Umschriebene Ne-krosen in der Subst. nigra bei a. Ependymitis des 4. Ventrikels b. Perivasculäre Infiltrate in der Raphe und am Boden der IV. Hirnkammer c. Starke basale Meningitis bei d

Mikroskopischer Befund. Es handelt sich um einen ganz überwiegend auf die äußeren und inneren Oberflächen des Gehirns beschränkt bleibenden, meningo-

¹ Für die Überlassung des Falles danken wir Frau Professor Dr. SCHMIDTMANN, Stuttgart.

cephalitischen Prozeß. Dieser ist seiner Qualität nach charakterisiert durch das Auftreten perivaskulärer Infiltrate, in denen neben Plasmazellen, wenigen Leukocyten und Lymphocyten, vor allem makrocytäre und adventitielle Elemente eine bevorzugte Rolle spielen. Es kommt gelegentlich (aber fast nur in den Meningen) zur Entwicklung granulomartiger Wucherungen von Gefäßwandzellen. Die Makrophagen

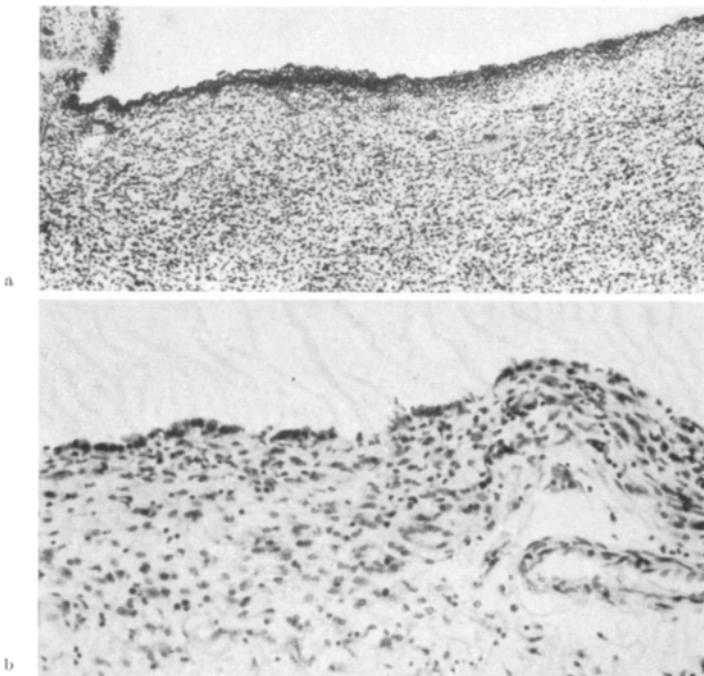


Abb. 2. SN 98/56. Nissl-Färbung. a Übersichtsbild. Flächenhafte Ependymitis des III. Ventrikels. Keine weitere Beteiligung der Hirnsubstanz; b bei starkerer Vergrößerung. Erhebliche Verbreiterung des Subependymiums mit Wucherung subependymaler Glia

haben vielfach Leukocyten und zelligen Detritus aufgenommen. In der Hirnsubstanz selbst finden sich Infiltrate nur um die von den Meningen einstrahlenden Gefäße. Die Virchow-Robinschen Räume sind dabei gewöhnlich durch ein Ödem erweitert. Die Glia der Randzone (Molecularis) zeigt eine lebhafte Reaktion. Es überwiegen dabei gewucherte Mikrogliazellen. Hervorzuheben ist, daß im übrigen die Hirnrinde an keiner Stelle eine stärkere entzündliche Reaktion zeigt. Es fehlen Nervenzellausfall, Neurophagien oder gefäßunabhängige Gliaknötchen. Eine Ausnahme bilden nur caudaler Hirnstamm (Medulla oblongata) und Kleinhirn. Im Bulbus finden sich mehrere absceßähnliche Nekroseherde (Abb. 1), offenbar stets in Anlehnung an Gefäße mittleren und kleineren Kalibers. Sie sind von Leukocyten übersät und von einer sehr lebhaften gliosen Reaktion begleitet. Auch hierbei überwiegen Mikrogliazellen, die sich bereits zum Teil in Fettkörnchenzellen umzuwandeln beginnen. Abweichend von den Befunden im Bereich der Hirnrinde sieht man hier auch einzelne Nervenzellen untergehen, zum Teil unter dem Bilde der Neurophagie. Ein ausgedehnter Untergang von Nervenzellen läßt sich an den Purkinje-

zellen des Kleinhirns nachweisen. Häufig findet man auch das Bild der homogenisierenden Zellerkrankung. In der Molecularschicht des Kleinhirns reichlich Gliastrukturwerk. Auch die Bergmannsche Glia ist bereits deutlich gewuchert. Ein weiterer bemerkenswerter Befund wird an der Ependymauskleidung der Ventrikel gefunden. Hier entdeckt man sehr ausgedehnte entzündliche Veränderungen, die vornehmlich in einer hochgradigen Wucherung der subependymalen Glia bestehen, während Gefäßinfiltrate selten sind (Abb. 2a u. b). Das Ependym ist vielerorts untergegangen. Die geschilderten entzündlichen Reaktionen bleiben auf die ventrikelnahen Gewebsschichten beschränkt. Auch am Plexus chorioideus werden stärkere entzündliche Veränderungen vermisst.

Schon im Nissl-Präparat können die Gram-positiven Erreger bei stärkerer Vergrößerung leicht erkannt werden (siehe Abb. 3). Massenhaft werden sie als kurze Stäbchen innerhalb der Subarachnoidealmaschen, ferner in den ödematis erweiterten perivasculären Räumen der in das Hirn einstrahlenden Gefäße gefunden. Andererseits dringen sie auch in breiter Front durch die Membrana limitans gliae subpialis in die Molecularis ein. Überraschend ist stellenweise die relativ geringe

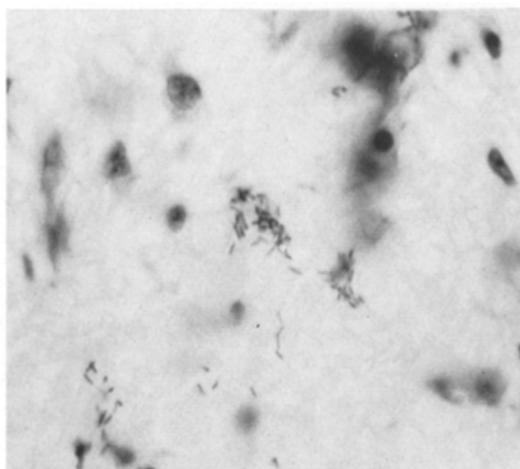
Abb. 3. SN 224/57. Färbung nach NISSL. Starke Vergrößerung. Zahlreiche Listerien im erweiterten perivasculären Raum eines Rindengefässes

gliose Reaktion. Auch zwischen den Ependymzellen und im subependymären Gewebe können die Erreger in großer Zahl nachgewiesen werden.

Es handelt sich demzufolge um einen meningitischen Prozeß, der sich im Bereich des Endhirns gleichmäßig innerhalb der Meningen über alle Hirnlobi erstreckt und die Basis stärker als die Konvexität befallen hat. Die Hirnsubstanz selbst nimmt nur in ihren Randzonen an dem Prozeß teil. Allein im Bereich der Medulla oblongata treten darüber hinaus umschriebene Nekroseherde im Inneren der Hirnsubstanz auf. In Höhe des Mittelhirns finden sich stärkere Infiltrate ohne nekrotisierende Veränderungen in der Hirnsubstanz besonders in der Haube, etwas weniger im Fuß. Die flächenhafte Ependymitis bleibt auf den vierten, dritten und vordere Teile der Seitenventrikel beschränkt, während der Bereich des Trigonum und der Unterhörner kaum beteiligt ist.

Fall 2¹. W., ♀, 50 Jahre alt, SN 224/57. 5 Tage vor der jetzigen Erkrankung 12 Std bei starker Sonnenbestrahlung ohne Kopfbedeckung Kirschen gepflückt. Akutes Auftreten von Sprachstörungen, VII-Parese und einer leichten Parese re. Am

¹ Herrn Professor Dr. RÖTTGEN, Neurochirurgische Universitäts-Klinik Bonn, sind wir für die Überlassung der Krankengeschichte zu Dank verpflichtet.



folgenden Tag deutlich benommen, Meningismus. Im Liquor erhebliche Pleocytose. Kulturell Listerien nachweisbar. Tod 5 Tage nach Ausbruch der Erkrankung.

Makroskopischer Befund. Die weichen Häute sind vorwiegend über der Konvexität stark getrübt und insbesondere über den Taleingängen auch mäßig verdickt. Starke Gefäßfülle der meningealen Gefäße mit kleineren Subarachnoidalblutungen, vornehmlich frontal. Angedeutete Hirnatrophie. Kein Anhalt für Hirndrucksteigerung. Bei Zerlegung in Frontalscheiben wiederum ganz auffallende Blutfülle der Markgefäße. Im Bereich der Medulla oblongata zahlreiche kleine perivaskuläre Blutungen. Weitere Veränderungen sind mit bloßem Auge nicht zu erkennen.

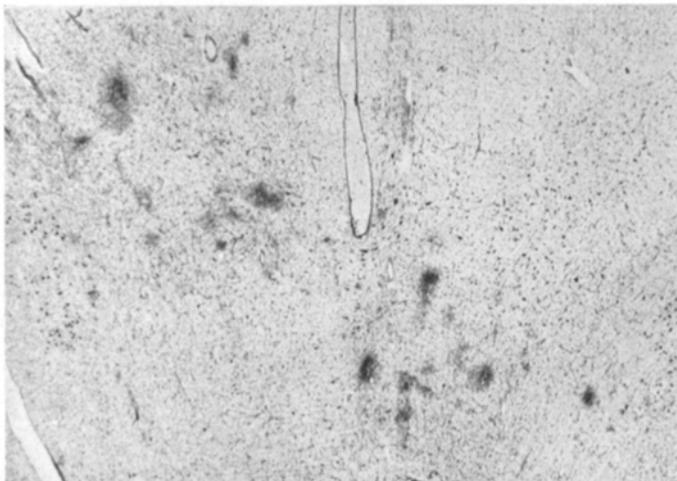


Abb. 4. SN 224/57. Färbung nach NISSL. Übersichtsaufnahme der Medulla oblongata. Umschriebene Nekrosen in der Subst. reticularis mit diffuser Gliawucherung der Umgebung. (Siehe auch Abb. 5)

Histologischer Befund. Es ergibt sich ein über das ganze Gehirn ausgebreiteter meningoitischer Prozeß, der die Basis gegenüber der Konvexität bevorzugt. Es finden sich auffallend reichlich Makrophagen und gewucherte adventitielle Elemente in stellenweise granulomartiger Verdichtung. In den Windungstätern treten sehr dichte plasmacelluläre Infiltrate hervor. Die Hirnrinde nimmt nur in ihren dem Lepto-meningealraum zugewandten Schichten an dem entzündlichen Prozeß teil. Einstrahlende Gefäße sind von schwachen Infiltraten begleitet. Die Molecularis zeigt eine starke, vorwiegend mikrogliale Wucherung. Außer einer ödematösen Erweiterung der perivaskulären Räume finden sich keine sonstigen Rindenalterationen, insbesondere kein Nervenzellausfall oder Gliaknötchen.

In Übereinstimmung mit dem ersten Fall werden auch hier am Ependym ganz gleichartige Veränderungen gefunden. Es handelt sich um eine flächenhafte Ependymitis, die sich vornehmlich auf den vierten, dritten und vordere Anteile der Seitenventrikel beschränkt. Jedoch findet man auch im Unterhorn bereits einzelne, deutlich gewucherte Mikrogliazellen subependymär neben einzelnen Erregern. Diese lassen sich im übrigen wieder überaus reichlich nachweisen, siehe oben Fall 1. Auffallend sind dichte Erregerkolonien an der Oberfläche des Seitenventrikelplexus.

Im caudalen Hirnstamm — vor allem in der Medulla oblongata — werden zahlreiche Infiltrate und Nekroseherde entdeckt. Die Infiltrate sind über den ganzen Querschnitt verstreut (Abb. 4) und aus Plasmazellen, Lympho- und sehr wenigen

Leukozyten zusammengesetzt. Sehr auffallend sind ausgedehnte Herde, die fast ausschließlich aus gewucherten Hortega-Zellen bestehen. Überall bilden sie sich zu Fettkörnchenzellen um. Einzelne Kerentrümmer scheinen zerfallenden Leukozyten zu entstammen. Durch Konfluieren von Einzelherden sind große, unregelmäßige, zum Teil streifenförmige Nekrosen entstanden. An isolierten Herden kann man häufig erkennen, daß sie kleineren Gefäßen angelagert sind. Diese aber zeigen in diesem Falle so gut wie keine Infiltratzellen oder sonstige Wandveränderungen. Der nekrotische Bezirk ist stark ödematos aufgelockert (Abb. 5 u. 6). Es finden sich keine Erreger in den Herden. Über die herdförmigen Veränderungen hinaus lassen sich eine diffuse Gliaproliferation und vereinzelte kleine frische Blutungen nachweisen. Auffallend häufig werden in dieser Höhe Corpora amylacea gefunden. An der äußeren Grenzzone finden sich wiederum die gleichen, durch die vorhandene Meningitis ausgelösten Veränderungen wie an der Oberfläche der Hirnrinde. Ebenso sind die Befunde am Ependym prinzipiell die gleichen wie an anderenorts, jedoch besonders ausgeprägt. Erreger sind in den Meningen sowie subependymär reichlich vorhanden. Wie zu erwarten, sind dem nekrotisierenden Prozeß vielfach auch Nervenzellen zum Opfer gefallen. In Randbezirken trifft man auf Neurophagien, untergehende und mannigfach veränderte Ganglienzellen. Oberhalb der Ebene der Medulla oblongata findet man keine Nekrosen mehr, jedoch noch Infiltrate.

Im Kleinhirn sind die Purkinjezellen in noch größerem Umfang untergegangen als in Fall 1 (Abb. 7). Die Molekularschicht zeigt eine diffuse starke gliöse Reaktion, innerhalb derselben man kaum einmal ein isoliertes Strauchwerk abgrenzen kann. Viele Mikrogliazellen wuchern unter dem Bilde von Schlauchzellen. Auch die Körnerschicht ist vielerorts geschädigt. Die Körnerzellen färben sich schlecht an und sind zu kleinen Gruppen verkummt. Infiltrate lassen sich hier nicht erkennen. Ebenso sind im Nucleus dentatus zahlreiche Nervenzellen untergegangen, gefolgt von einer dichten gliösen Wucherung.

Fall 3¹. H., ♀, 103 Tage alt, SN 261/56. Normale Geburt. Nach 8 Tagen anfallsweise Auftreten von Cyanose und röchelnder Atmung (Cheyne-Stokes). Neurologisch nur Spuren-symptome, kein Meningismus. Im Liquor erhebliche Pleocytose. Listeriennachweis bakteriologisch, im Tierversuch und serologisch zu sichern. Bei Luftfüllung schwerer symmetrischer Hydrocephalus bei zunächst normaler Schädelgröße. In der Folgezeit Zunahme des Schädelumfangs (auf 51 cm) und Hirndruckserscheinungen. Exitus unter den Zeichen der Atemlähmung.

Makroskopischer Befund. Durch einen enormen Hydrocephalus sind beide Hemisphären in dünnwandige, schwappende Säcke umgewandelt. Die Hirnwunden sind abgeplattet und nur im Groben noch abgrenzbar. Soweit zu entscheiden, liegen Mikrogyrien nicht vor. Die weichen Häute erscheinen makroskopisch unverändert. Am zerlegten Gehirn beträgt die Dicke des Hirnmantels stellenweise weniger als 1 cm. Die Breite der Hirnrinde weicht nicht sehr von der Norm ab, während das Marklager weitgehend geschwunden ist. Auch der Balken ist hochgradig atrophisch. Die Innenauskleidung der Ventrikel ist überall glatt und spiegelnd (!). Der dritte Ventrikel, Aquaeductus und vierter Ventrikel sind gleichfalls erweitert. Vom Plexus chorioideus sind nur noch Reste erkennbar. Die Zerlegung der Stammganglien ergibt keine bemerkenswerten Veränderungen; ebenso sind caudaler Hirnstamm (Mittelhirn, Pons, Medulla oblongata) und Kleinhirn äußerlich unverdächtig.

Mikroskopischer Befund. Der vorgefundene, sehr ausgedehnte Prozeß spielt sich fast ausschließlich an den Ventrikeldwandungen und in den weichen Häuten ab. Man erkennt noch Reste entzündlicher Veränderungen, die in den

¹ Wir danken Herrn Professor Dr. WIEDEMANN, Städtische Krankenanstalten Krefeld, für die Überlassung der Krankengeschichte, Herrn Dr. von TÖRNE, Path. Inst. d. Städt. Krankenanstalten Krefeld, für die Überlassung des Gehirns.

Meningen noch deutlicher sind als im Subependymium. Dort liegen geringgradige plasmacelluläre und lymphocytäre Infiltrate und vor allem wieder zahlreiche Makrophagen. Granulomartige Wucherungen adventitieller Elemente sind nicht nachweis-

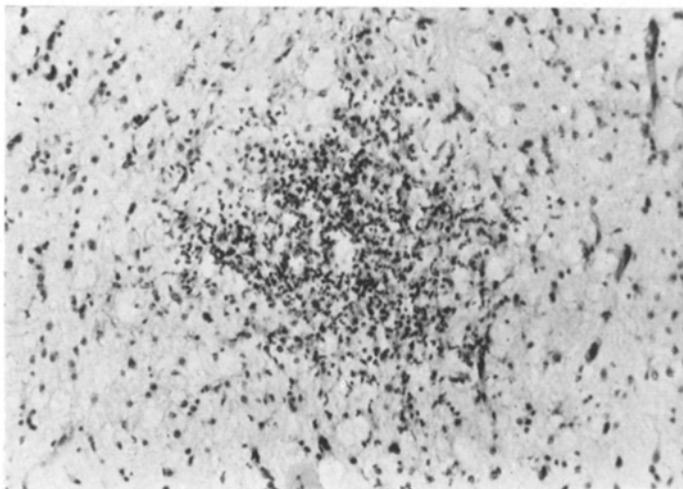


Abb. 5. SN 224/57 Nissl-Pr. Umschriebener Herd in der Medulla oblongata bei mittlerer Vergrößerung. Reichlich Leukocyten in seinem ödematis aufgelockerter Zentrum. Wucherung der Mikroglia in der Umgebung

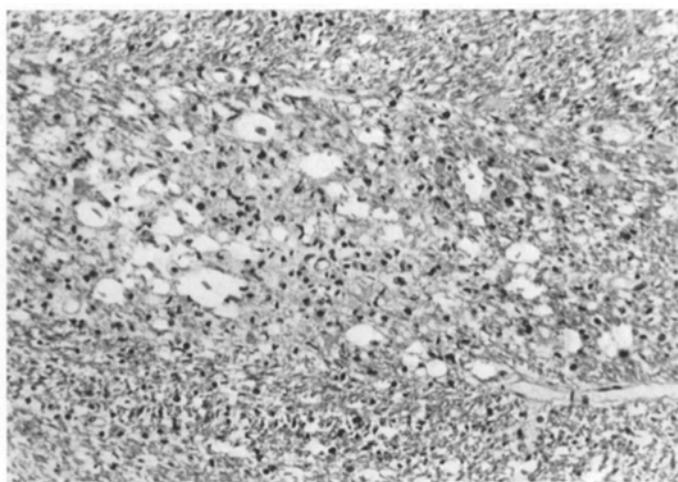


Abb. 6. SN 224/57. Färbung nach NISSL. Mittlere Vergrößerung. Ganz frischer Zerfallsherd mit spongiöser Gewebsauflockerung und beginnender mikrogliöser Reaktion

bar. Es ist zu einer mäßigen Vermehrung kollagenen Bindegewebes gekommen. Die beschriebenen Veränderungen sind an der Basis ausgeprägter als an der Konvexität. Im Subependymium finden sich nur noch ganz selten entzündliche Infiltrate. Hier

herrschen dagegen flächenhaft ausgebreitete zystische Gewebszerstörungen vor, die indes auf die subependymären Schichten beschränkt bleiben und das angrenzende Hirngewebe meist intakt lassen (Abb. 8). Diese Gewebeinschmelzungen enthalten

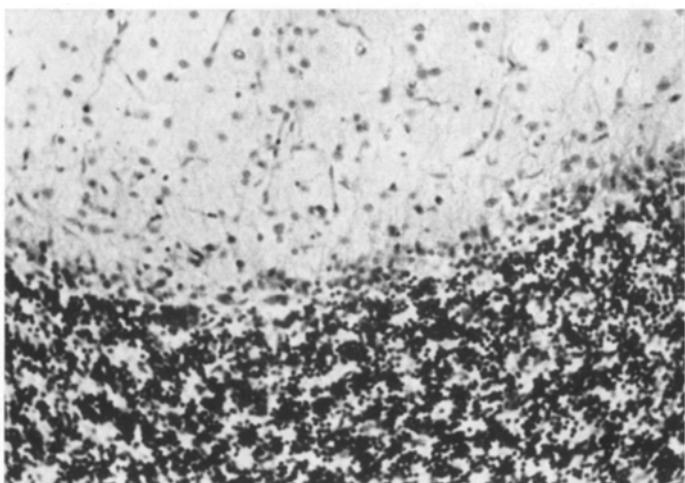


Abb. 7. SN 98/56. Färbung nach NISSL. Kleinhirnrinde in mittlerer Vergrößerung. Untergang der Purkinjezellen mit Wucherung der Bergmannschen Glia und Strauchwerkbildung in der Molecularis

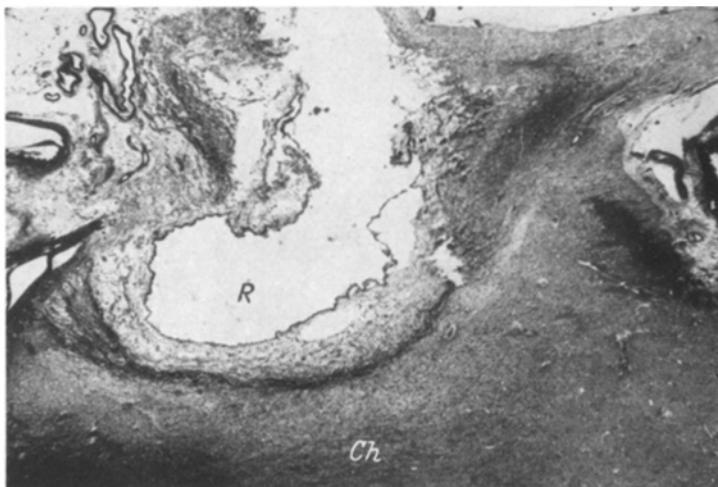


Abb. 8. SN 261/56. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Übersicht. R Rec. opticus des III. Ventrikels; Ch Chiasma opticum. Zystische Umwandlung des subependymären Gewebes

stellenweise noch reichlich Fettkörnchenzellen und besonders Makrophagen. Die Gefäße dieser Region verhalten sich unterschiedlich. Viele sind ganz unverändert, andere zeigen eine Verbreiterung der ganzen Gefäßwand und Vermehrung der Zellzahl und eine deutliche Endothelschwellung. Nur in einem umschriebenen Bezirk

am Boden des dritten Ventrikels scheint es darüber hinaus zu einem Einwuchern von Fibrocyten in das umgebende Hirngewebe gekommen zu sein. Die Zuordnung der einzelnen Zellelemente ist in dem dichten Narbengewebe sehr erschwert. Das Ependym selbst ist vielfach untergegangen oder in eine endothelartige, flache Zellschicht umgewandelt. Der Plexus chorioideus selbst zeigt keine entzündlichen Veränderungen. Er erscheint jedoch stark druckatrophisch, zottenarm und mit kubischem Epithel ausgestattet. Die geschilderten Veränderungen an den Ventrikelwandungen sind am ausgeprägtesten am Boden des dritten Ventrikels und im vierten Ventrikel. Im Aquaeductus treten sie etwas zurück. Im Seitenventrikel finden sich ebenfalls etwas weniger starke Veränderungen, jedoch zeigt sich in Höhe des Trigonum unter dem zum Unterhorn absteigenden Plexus chorioideus wieder eine breite subependymäre Einschmelzungszone. Andere Seitenventrikelabschnitte weisen nur eine schmale Auflockerung im Subependymium, stellenweise sogar fast keine Veränderungen auf.

Die Hirnrinde ist überall erhalten geblieben, der Schichtenaufbau an allen Stellen normal. Die Rinde ist auch nicht faßbar verschmälert und enthält keine Gliawucherungen oder sonstige entzündliche Veränderungen. Das Marklager ist in eine schmale, zwischen Rinde und Ependym ausgebreitete Gewebslage umgewandelt. Die Glia zeigt progressive Veränderungen. Größere Infiltrate fehlen ganz. Man findet noch zahlreiche in Migration befindliche Ganglienzellen (dem Alter des Kindes entsprechend). Die Stammganglien sind ebenfalls im wesentlichen erhalten. Caudatum, Putamen und Pallidum weisen keine Veränderungen auf. Der Thalamus ist in seinem Zellbestand hochgradig gelichtet, ohne daß er entzündliche Reaktionen oder Nekrosen aufweist. An Stelle des Zellausfalles gleichmäßige Astrocytenwucherung. Es handelt sich mit großer Wahrscheinlichkeit um Folgen retrograder bzw. transneuronaler Degeneration. Die Capsula interna ist auffallend zelldicht. Entzündliche Infiltrate fehlen auch hier. Nucleus ruber und Substantia nigra sind gleichfalls unverändert. Im Bereich des Mittelhirns sind keine erwähnenswerten Besonderheiten festzustellen. In der Medulla oblongata werden mit Ausnahme der geschilderten, auch hier wieder erheblichen Ventrikelwandveränderungen sowie vereinzelten lymphocytären Infiltraten keine weiteren Besonderheiten entdeckt. Im Kleinhirn ist die embryonale Körnerschicht noch nachweisbar, die Migration der Purkinjezellen jedoch abgeschlossen.

Besprechung der Befunde

Die Beobachtungen 1 und 2, die Erwachsene betreffen, können infolge der Übereinstimmung der geweblichen Veränderungen gemeinsam behandelt werden. Beide bieten eine ausgedehnte Meningoencephalitis und flächenhafte Ependymitis, während das übrige Endhirn gänzlich unbeteiligt ist. Daneben wurden in beiden Fällen umschriebene Nekrosen in der Medulla oblongata gefunden.

Die meningitischen Veränderungen, die in unseren Beobachtungen die Basis bevorzugten, sind durch das reichliche Auftreten makrocytärer und histiocytärer Elemente ausgezeichnet, die gelegentlich zu granulomähnlichen Bildungen führen; daneben spielen Lymphocyten und Plasmazellen ebenfalls eine Rolle, besonders im zweiten Falle. Wir finden darin eine prinzipielle Übereinstimmung mit den Fällen von SIMON. Regelmäßige Granulome wie dieser Autor sahen wir jedoch nicht; auch GRAM hat sie vermißt. Man muß annehmen, daß das Auftreten von Listeria-

Granulomen nicht nur von spezifischen Eigenschaften des Erregers, sondern auch von der Krankheitsdauer abhängig ist (siehe unten). Das Bild der eitigen Meningitis, wie es GRAM und auch HEIN berichteten, ist wohl nur in ganz akuten Fällen zu beobachten; Leukocyten in den Meningen waren in den eigenen Fällen selten.

Charakteristisch ist die *Lokalisation* in beiden Fällen. In der Hirnrinde sind ausschließlich die einstrahlenden Gefäße (nach dem Typ der Meningoencephalitis — SPATZ) von Infiltraten umscheidet. Die gliosen Reaktionen der Rinde beschränken sich im wesentlichen auf eine Randgliose in der Molecularis, an der vor allem — dem akuten Geschehen entsprechend — Mikrogliazellen beteiligt sind (Abb. 2). Die Veränderungen sind indes nicht schlechthin fortgeleitet und nur eine Begleitreaktion des meningealen Prozesses an sich, sondern man erkennt mit starken Vergrößerungen auch die Erreger selbst, die diffus durch die Membrana limitans piae in die Molecularis einwachsen. Die Erreger dringen darüberhinaus auch vom Subarachnoidealraum aus innerhalb der Virchow-Robinschen Räume der in das Gehirn einstrahlenden Gefäße vor; man sieht sie in den erweiterten adventitiellen Gefäßräumen oft in großer Zahl, ebenso in der Gefäßwand selbst. Diese Beobachtung ist etwas überraschend, weil hier bisher Erreger — bei Tieren jedenfalls — offenbar nicht häufig gefunden worden sind (KING, PALASKE), obwohl weder serologisch noch bakteriologisch Unterschiede zwischen der humanen Listeriose und der der Tiere nachweisbar sind (SEELIGER). Einen weiteren *Prädilektionsort* stellen die *Ventrikelwände* dar. Hier liegt in beiden Fällen eine flächenhafte, ausgedehnte Ependymitis vor. Die subependymäre Glia ist erheblich gewuchert, das Ependym aber nur zum Teil untergegangen. Auch kleinere perivasculäre Infiltrate finden sich dann und wann. Erreger sind wiederum zwischen und in den Ependymzellen oder in der subependymären Gewebsschicht massenhaft nachweisbar. Isolierte Ependymknötchen findet man dagegen fast nie. Die Befunde treffen sich weitgehend mit denen SIMONS. Der *Plexus chorioideus* war dagegen in beiden Fällen unbeteiligt; sein Stroma bot keine entzündlichen Reaktionen, selbst wenn — wie im Fall 2 — Erreger in großer Zahl auf seiner Oberfläche angesiedelt waren. Die Ependymitis ist für die Listeriose offenbar sehr typisch. Die Tatsache, daß vorwiegend die tieferen Teile des Ventrikelsystems (der Abschnitt zwischen Foramen Monroi bis zu den basalen Aperturen) betroffen waren, spricht für eine Infektion über den Liquor.

Besonders bemerkenswert ist das Auftreten großer Nekrosen in der Medulla oblongata beider Fälle. Derartige Veränderungen sind bisher nur aus einer Diskussionsbemerkung von HAGEMANN zu einem Vortrag von REISS bekannt. Auch dieser Autor konnte in einem perakut verlaufenden Falle (48 Std) bei einem Erwachsenen zahlreiche Nekrosen im

Hirnstamm auffinden. Ähnliche Befunde überliefern sonst nur die Veterinärpathologen, so KING bei der Ziege, PALASKE beim Schaf, REISS und FLAMM bei der Maus (experimentelle Infektionen).

In den geschilderten Herden treten bei unseren Beobachtungen merkliche Gefäßwandreaktionen (Proliferation adventitieller Zellen) und entzündliche Reaktionen zurück. Die Nekrosen sind vornehmlich in der Substantia reticularis der Medulla oblongata lokalisiert. Sie sind mit Leukocyten übersät und am Rande von einer dichten mikroglialen Wucherung begleitet. Die in der Substantia reticularis gelegenen Nekrosen dürften letztlich wohl die Ursache des recht akuten letalen Verlaufes in beiden Beobachtungen (8 bzw. 5 Tage) gewesen sein.

Die in *beiden* Erwachsenen-Fällen beobachtete Hirnstammbeteiligung ist immerhin bemerkenswert. Es ist dabei von besonderem Interesse, daß innerhalb der Herde keine Erreger gefunden wurden, obwohl sie im gleichen Schnitt — sowohl im Bereich des Ependyms als auch in den basalen weichen Häuten nebst angrenzendem nervösen Parenchym — besonders zahlreich anzutreffen waren. Möglicherweise sind in diesen Herden die Erreger aber bereits zugrunde gegangen, wie es zum Beispiel REISS an extracerebralen Herden gefunden hat.

Die naheliegende Annahme einer bakteriell-toxischen Schädigung steht im Widerspruch zu der Tatsache, daß bisher von bakteriologischer Seite keine spezifischen Ekto- oder Endotoxine gefunden werden konnten (FLAMM). Aber auch FLAMM ist trotz allem der Ansicht, daß derartige Parenchymschäden als bakteriell-toxisch gedeutet werden müssen.

Tierexperimentelle Befunde zeigen im übrigen deutliche Parallelen zu den eigenen Ergebnisse. Bei Mäusen fanden sich nach Injektion der Erreger in die Bauchhöhle bei den innerhalb von drei Tagen verendeten Tieren vornehmlich Nekrosen, ebenfalls wieder ohne wesentliche Mitreaktion des Gefäßbindegewebes, während bei länger überlebenden Tieren zahlreiche Granulome nach Art der oben in den Meningen beschriebenen makrocytär-histiocytären Reaktionen gefunden wurden (REISS; DETMOLD u. GIRGENSOHN; HAGEMANN, SIMON u. BIENENGÄRTER). Man muß also auch bei den medullär gelegenen Nekrosen der eigenen Erwachsenen-Beobachtungen eine akute Schädigung annehmen.

Einen besonders ungewöhnlichen Befund stellen die Kleinhirnveränderungen in Form eines ausgedehnten Unterganges der Purkinjezellen, im zweiten Fall auch der Körnerschicht, dar. Diese bei der humanen Listeriose bislang ebenfalls unbekannten Läsionen könnten Folge einer O₂-Mangelschädigung sein, da bekannt ist, daß die Purkinjezellen besonders frühzeitig Schäden zeigen. Die vorgefundenen Zellbilder (homogenisierende Zellerkrankung) können diese Annahme stützen. Allerdings waren stärkere hypoxische Schäden am Gehirn nicht nachweisbar, so daß als zweite Möglichkeit eine primär-toxische Laesion, analog

den Nekrosen in der Medulla oblongata, erörtert werden muß. Auch fehlten entzündliche Reaktionen innerhalb der Kleinhirnrinde nahezu völlig. Die Anfälligkeit der Kleinhirnrinde, insbesondere der Purkinjezellen, gegenüber verschiedenartigen Noxen ist von den exogen bedingten Kleinhirnatriophien her ja bekannt.

Die dritte Beobachtung, die einen Säugling betraf, ist dadurch ausgezeichnet, daß das Kind mehrere Monate überlebt hat. In dem reichen Material von HAGEMANN u. SIMON (14 Fälle) sind die meisten Kinder in den ersten Tagen gestorben; vielfach handelte es sich um Totgeburten. Nur bei einer Beobachtung von SIMON ist eine längere Überlebenszeit (drei Monate) berichtet. Im vorliegenden Falle ist das feingewebliche Bild qualitativ von den Erwachsenen-Beobachtungen verschieden, während sich lokalisatorisch insofern eine Übereinstimmung findet, als hier sich der Prozeß vorwiegend an den Ventrikelwänden abspielt. Die Nekrosen im Hirnstamm und die Kleinhirnläsionen fehlen jedoch in diesem Säuglings-Fall. Die entzündlichen Reaktionen treten fast ganz zurück. Stattdessen finden sich ausgedehnte zystische Zerstörungen des subependymalen Gewebes, die zum Ventrikel hin nur noch durch eine hauchdünne Membran abgeplatteter endothelialer Zellen (verändertes Ependym?) gedeckt sind. In den Cysten liegen vielfach noch reichlich Fettkörnchenzellen und Makrophagen. Die Gefäße sind meist unverändert, nur vereinzelt — am Boden des dritten Ventrikels — sind die Gefäßwände verdickt; Gefäßwandelemente sind hier in die zystisch zerstörte Umgebung eingesproßt. Das angrenzende Hirngewebe — mit Ausnahme der subependymären Schicht selbst — ist stets unverändert (wenn wir von einer wahrscheinlich als retrograd anzusprechenden, mit dem hochgradigen hydrocephal bedingten Marklagerschwund zusammenhängenden Nervenzelllichtung im Thalamus abssehen). Neben der vornehmlich dritten und vierten Ventrikel sowie Teile der Seitenventrikel einbeziehenden Ventrikelwandbeteiligung liegen geringere entzündliche Veränderungen in den Meningen vor, wiederum von vornehmlich makrocytärem Charakter. Granulomartige Wucherungen fehlen hier völlig. Die Hirnrinde bleibt frei. Erreger wurden im vorliegenden Falle nicht mehr nachgewiesen. An der Diagnose „Listeriose“ ist jedoch kein Zweifel; sie wurde bakteriologisch, serologisch und tierexperimentell gesichert (SEELIGER).

Offensichtlich ist das Kind nicht primär der Infektion selbst, sondern dem schweren Hydrocephalus internus erlegen. Dieser war sehr wahrscheinlich durch meningeitische Verklebungen im Bereich der basalen Aperturen bedingt. Es muß ursächlich allerdings auch an einen Hydrocephalus hypersecretorius gedacht werden. Eine ähnliche Deutung ließen auch zwei klinische Beobachtungen von LINE und CHERRY sowie von KIEHL zu, bei denen der Hydrocephalus sehr rasch entstanden war. Im

Falle SIMONS lag ein unvollständiger Verschluß des Aquaeductus vor. Der Prozeß hatte in unserer Beobachtung bereits weitgehend ein Residualstadium erreicht. Statt Entzündungserscheinungen beherrschten jetzt zystische Gewebszerstörungen das Bild. Die Unterschiede zu den Erwachsenen-Fällen sind teilweise auf die Prozeßdauer zurückzuführen. Wie wir aus Tierversuchen wissen, führt der Prozeß immer, wenn das akute Stadium überlebt wird, zur Ausheilung mit völliger Rückbildung der Granulome. So werden auch im eigenen Falle die äußerst geringen Gefäßwandveränderungen nicht überraschen dürfen. Es kommt hier aber noch ein zweites Moment hinzu. Das kindliche Gehirn reagiert auf schwere Noxen infolge der noch fehlenden bzw. geringen Bemarkung nicht mit ausgedehnter gliös-mesenchymaler Narbenbildung, sondern mit Verflüssigung und Resorption des nekrotischen Gewebes, so daß vielfach glattwandige „Pori“ zurückbleiben (SPATZ). Die eigenen Befunde lassen sich derart erklären. Sie geben keine Veranlassung, darüber hinaus eine — wie SIMON meint — besondere „anergisch-hypergische Reaktion“ als Ursache der ausgedehnten Einschmelzung anzunehmen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend stellt die Meningoencephalitis bei Listeriose des Menschen, insbesondere bezüglich ihrer Lokalisation, eine recht charakteristische Erkrankung dar. Sie besteht in einer granulomatös-makrocytären Meningitis und einer flächenhaften Ependymitis. Die Hirnrinde selbst ist bei dem Prozeß fast unbeteiligt, ebenso wie die Stammganglien. Nur in der Medulla oblongata kam es in beiden Erwachsenen-Fällen zum Auftreten von Nekrosen ohne deutliche Reaktion des Gefäßbindegewebes. Purkinjezellen, zum Teil auch die Körnerzellschicht des Kleinhirns, waren in großem Umfang untergegangen; es bleibt offen, ob durch O₂-Mangel oder infolge primär bakteriell-toxischer Ursachen, wie wir sie für die Hirnstamm-Nekrose selbst annehmen müssen.

In einer 3. Beobachtung, einem 3¹/₂ Monate alten Säugling, beherrschten ausgedehnte subependymäre Einschmelzungen das Bild, während entzündliche Veränderungen bereits weitgehend fehlten.

Literatur

- ASCHOFF, L.: Ein Fall von Pseudotuberkulose beim Neugeborenen und ihr Erreger. Verh. dtsch. path. Ges. 4, 178 (1901). — DEDRICK, J. W.: Listeria Meningitis, A Report of Eight Cases. Amer. J. med. Sci. 233, 617 (1957). — DETMOLD, J. G., u. H. GIRGENSOHN: Listeriose bei Neugeborenen als Folge von diaplazentarer Infektion mit *Listeria infantiseptica*. Geburtsh. u. Frauenheilk. 14, 11, 25, 113 (1954). — ERDMANN, G., u. J. POTEL: Listeriose der Neugeborenen; Granulomatosis infantiseptica (bisher die sogenannte Pseudotuberkulose bzw. Agyrophilen-Sepsis). Z. Kinderheilk. 73, 113 (1953). — FLAMM, H.: Die patho-histologische Diagnose der Listeriose im Tierversuch. Schweiz. Z. Path. 18, 270 (1955). — FRAUCHINGER, E., u. R. FANKHAUSER: Vergleichende Neuropathologie des Menschen und

462 HIRASAWA: Listeria-Meningoencephalitis beim Erwachsenen u. beim Säugling

der Tiere. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. — GRAM, H. G.: Ein Fall von Listeriameningitis bei einem Erwachsenen in Baden. Die Medizinische **1955**, 683. — HAGEMANN, U., H. SIMON u. A. BIENENGRÄBER: Die Listeriose der Frühgeborenen (Beitrag zur Histogenese und Pathologie). Zbl. Path. **90**, 1, 7, 23 (1953). — HAGEMANN, U., u. H. SIMON: Fruchttod oder Frühgeburt durch diplacentare Listerieninfektion. Geburtsh. u. Frauenheilk. **13**, 1089 (1953). — HEIN, H.: Ein Todesfall durch Listeria-monocytogenes-Meningitis beim Menschen. Med. Klin. **1952**, 810. — HENLE, F.: Pseudotuberkulose bei neugeborenen Zwillingen. Arbeiten aus dem Path. Institut Göttingen (Festschrift für VIRCHOW). Berlin 1893, S. 143. — HOOD, M.: Listeriosis, report of 10 cases. Amer. J. clin. Path. **28**, 18 (1957). — KIEHL, W.: Listeriainfektion und Meningitis im Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **22**, 292 (1954). — KING, L. S.: Primary encephalomyelitis in goats associated with Listerella infection. Amer. J. Path. **16**, 467 (1940). — LINZENMEIER, G., K. GROPP u. H. LÜCHTRATH: Listeriose beim Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **73**, 505 (1953). — PALLASKE, G.: Weitere Untersuchungen über die Listerellainfektion der Schafe. Z. Infekt.-Kr. Haustiere **59**, 125 (1943). — PETERS, G.: Kaufmanns Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, III. Band, 2. Lieferung, S. 264. Berlin 1957. — POTEL, J.: Die Morphologie, Kultur und Tierpathogenität des Corynebacterium infantisepticum. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **156**, 490 (1951). — Zur Granulomatosis infantiseptica. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **158**, 329 (1952). — Ätiologie der Granulomatosis infantiseptica. (Bakteriologie, Diagnose, Epidemiologie, Therapie). Wissenschaftl. Zeitschr. d. Univ. Halle, **3**, 34 (1953/54). — Sechs Jahre Listeriose-Forschung und -Diagnose mit besonderer Berücksichtigung der Neugeborenen-Listeriose. Archiv Hyg. (Berl.) **139**, 245 (1955). — REISS, H. J.: Pathologische Anatomie des Krankheitsbildes der „miliaren Knötchen“ beim Kind. Habil. Schrift, Halle 1955. — Die Listeriose. Verh. dtsch. path. Ges. **40**, 54 (1956). — REISS, H. J., J. POTEL u. A. KREBS: Granulomatosis infantiseptica, eine durch einen spezifischen Erreger hervorgerufene fetale Sepsis. Klin. Wschr. **1951**, 29. — Granulomatosis infantiseptica (Eine Allgemeininfektion bei Neugeborenen und Säuglingen mit miliären Granulomen). Z. Ges. inn. Med. **6**, 451 (1951). — ROOTS, E., u. D. STRAUCH: Listeriosen. Beiheft 1 zum Zbl. Vet.-Med. Berlin 1958. — SCHULZE, M. L., G. H. WAHLE jr. and J. B. WHITE: Meningitis due to Listeria monocytogenes in a case of disseminated Lupus erythematoses. Amer. J. clin. Path. **23**, 1028 (1953). — SEELIGER, H.: Diskussion zum Thema „Granulomatosis infantiseptica“. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **198**, 33, 332 (1952). — Die Listeriose. Leipzig 1955. — SEELIGER, H., u. G. LINZENMEIER: Die Listeriose und ihre Erreger (List. monocytogenes). Z. Hyg. Infekt.-Kr. **136**, 335 (1953). — SEELIGER, H., F. JUNG, G. LINZENMEIER u. H. ODENTHAL: Die Listeriose beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. **1952**, 583. — SIMON, H.: Über Listeriose der Frühgeborenen, speziell über die Listerienenzephalitis. Zbl. Path. **90**, 340 (1953). — Über die Listerienenzephalitis. Zbl. Path. **90**, 353 (1953).

Dr. med. H. HIRASAWA, Institut für Neuropathologie der Universität Bonn,
Wilhelmsplatz 7