

# VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

(Dříve LÉKAŘSKÉ LISTY)

ROČNÍK II.

BRNO - BŘEZEN 1956

ČÍSLO 3

Z Ústavu pro lék mikrobiologii KU (přednosta prof: Dr F. Patočka), a Int. odděl. nemocnice ve Strakonicích (přednosta doc. Dr L. Hloucal)

## LISTERIOVÁ MENINGOENCEPHALITIS

*Dr Patočka - Dr Hloucal - Dr Menčíková:*

Dt. 616 . 981 . 232 - 002 . 9 - 039 : 576 . 851 . 136

Ve své práci s Bendou (1) „O listeriových infekcích novorozenců“ měli jsme příležitost ukázati na vztuřující význam listeriových nákaz u člověka, ať již probíhají pod jakýmkoli klinickým obrazem. Naše dosavadní zkušenosti nás jistě opravňují k domněnce, že velká část, ne-li dokonce většina listeriových nákaz zůstává etiologicky nediagnostikována jednak proto, že kultivační průkaz vyvolavatele je za života nesnadný, za druhé proto, že serologické vyšetření na Listerii se ve větší míře dosud neprovádí. Epidemiologie nemoci je pak zhusta do té míry nejasná, že nic z toho, co víme o předchorobí nemocného nemusí vyvolati přímé podezření na tuto anthrozoonosu. Počet ověřených případů lidských listerios (pokud ovšem byly popsány) skutečně není nijak nápadně veliký, i když poslední dobu nápadně vzrostl zjištěnými případy novorozeneckých granulomatos listeriového původu [Seeliger (2), Potel (3—4), Patočka-Benda (1)]. Zachycuje tedy zcela určitě jen nepatrnou část skutečného počtu lidských onemocnění, vyvolaných těmito bakteriemi. Naše sdělení, i když se týká prozatím jediného případu, je dalším důkazem toho, že lidské listeriosy i u nás jsou častější, než se běžně myslí, a potvrzuje náš dříve vyslovený názor, že po možné listeriové etiologii má být (třeba jen serologickou cestou) pátráno všude tam, kde infekční původ choroby je jistý, avšak vyvolavatele se nepodařilo určiti.

Přehlédneme-li dosavadní světové znalosti o zjištěných lidských listeriových nákazách, můžeme - s přidáním vlastních zkušeností - rozděliti je zhruba do 3 kategorií, vytýčených nejen rozdílným klinickým obrazem, nýbrž hlavně pathogenesí a zčásti určitě i epidemiologií této choroby.

Do prve kategorie (ostatně ze všech nejspornejší) patří některé případy t. zv. infekční mononukleosy [Nyfeldt (5), Webb (6), Stanley (7), Málek-Šonková (8)]. Tvrdí se ovšem, že listerellová mononukleosa se liší i klinicky od nejčastější formy tohoto onemocnění, vyvolaného podle všeho blíže neznámým virusem. Existenci listeriových mononukleos prakticky nesporně potvrzují jednak celkem vzácně pozitivní isolace Listerie z krve, po případě i z mandlí nemocných, ještě více však titry protilátek proti Listeriím, jež lze v řadě případů považovati za nesporně specifické. Epidemiologie listeriových mononukleos zůstává naprosto záhadnou; vtírá se nám však podezření, že právě zde jde o kon-

taktní infekci mezilidskou takovými kmeny Listerií, jež byly přizpůsobeny člověku [viz též Málek (8)] a staly se jeho epifytem, po případě i parasitem.

Druhou kategorií lidských listerios, jež se zdá dnes ze všech největším problémem, jsou listeriové infekce novorozenců, jejichž nápadné nahromadění v posledních 3 letech bylo pozorováno v Německu a o něco později i u nás. Dnes již překročil počet námi ověřených novorozeneckých smrtelných listeriových infekcí dvojnásobek případů uveřejněných v naší prvé práci. Epidemiologie novorozeneckých listerios, podobně jako předcházející skupiny, zůstává nevyřešena. Jediné jisté je, že lidské plody jsou vesměs infikovány z matek. Tam, kde není úzkostlivě dbáno všech přísných hygienických opatření, může dokonce dojít k roznesení infekce z nemocného novorozence na jiné novorozené děti. Potvrzují tedy i tyto případy domněnku o možnosti mezilidské kontaktní infekce. Jak a odkud pochází nákaza matky, od níž je plod v děloze infikován, je nejasné. Někteří dokazují, že se matka mohla infikovati od nemocného zvířete, na př. infikovaným mlékem (Potel [9]). My jsme ve svých více než 25 případech nezjistili nikdy ani pravděpodobnost zoonotické nákazy.

Třetí kategorie shrnuje všechny ostatní případy lidských listerios, postihující člověka v každém věku a na rozdíl od prvej a druhé skupiny vyvolávající onemocnění příznakově a jistě i pathologicko anatomicky velmi různorodá. Klinická pestrost těchto listeriových chorob je tak veliká, že se blíží brucellosám, s nimiž mají listeriové infekce, zejména co do pathogenese, vůbec mnoho společného (viz afinitu ke genitálnímu traktu zejména u zvířat a sklon k nitrobuněčné lokalisaci parasyta). Epidemiologie této skupiny svědčí ve valné části případů pro nesprávně zoonotický původ, a to buď z přímého styku s nemocným zvířetem, při němž nákaza vniká do lidského těla drobným poraněním, nebo cestou konjunktivální (Pletněva, Stichsova [10]), nebo hltanem (nejčastěji přes mandle), a konečně vzdušnou cestou plicemi. Sporná je infekce střevem, jejíž možnost se připouští až nejnověji. K inhalační infekci může dojít také nepřímo, na př. vdechováním prachu z infikovaných ovčích výkalů (Ødegaard, Grellad, Henriksen [11]). Na nesmírně zajímavou možnost přenosu infekce poukázal Olsufěv (23) a Kratochvil (12), jenž zjistil, že klíště Ixodes Ricinus může být rezervořem virulentních Listerií. Není vyloučeno, že náš případ je dokladem této poslední možnosti přenosu Listerií i na člověka.

V období klíšťových encefalitid jsme ošetřovali nemocného, u něhož onemocnění probíhalo jako závažná meningoencephalitis, lišící se poněkud svými příznaky od k. e. Teprve serologické vyšetření nám objasnilo pravou podstatu nemoci. Podáváme krátkou zprávu o tomto nemocném:

M. T., 37letý úředník ze Strakonic (24. 8.—9. 10. 1953). Byl vždy zdrav. Poslední týden v červenci byl na brigádě v Dobré na Šumavě v okolí Volar na státním statku, kde se účastnil senoseče. Mimoto pracoval na statku zejména v prostoru stodoly a dvora. Při pracích se poranil na noze. Do Strakonic se vrátil začátkem srpna, nastoupil dovolenou a často chodíval do lesa. Dne 16. 8. při sbírání lesních plodů pocítil náhle palčivou bolest v pravé jamce podkolenní. Na bolestivém místě našel začervenalou pupencovitou vyrážku velikosti desetihaléře, jejího původce však nezařízel. Od 18. 8. měl bolesti hlavy, bolesti ve svalstvu šíjním a ramenním a trpěl nechutenstvím a žaludeční nevolností. Byl značně malátný a nemohl se soustřediti. Od 20. 8. mrazení v těle, bolesti v krku a tlak na prsou. Dne 21. 8. měl subfebrilní horčku a 24. 8. ráno jen těžko vstával pro značné bolesti v kříži, šíji a ramenech. Domníval se, že má chřipku, a proto se slunil v odpoledních hodinách asi půl hodiny. Bolesti hlavy se značně vystupňovaly, měl nucení na zvracení a kolaboval. Na naše oddělení byl přivezen v kolapsovém stavu.

Obj.: Nemocný značně zchvácen, teplota  $38,2^{\circ}\text{C}$ . Mírné napětí šíjního svalstva, na stříknutí spojivkových cév. Jazyk pcvlekly, oblouky hltanové a opona měkkého patra jsou nastříknuté, mandle rozbrázděné, zarudlé a mírně zduřelé. Uzliny podčelistní a krční vpravo zvětšené a citlivé. Na plicích ojedinělé nepřízvučné chrupky. Nález na srdeci bez pathologických změn. Slezina poklepově zvětšena. Povšechná

hyperreflexie šlachová. Dne 27. 8. je syndrom meningeální více vyznačen, Brudzinský, Kernig, Lassègue od 70°. Zornice reagují rychle na světlo i akomodaci. Rýha nosolící vpravo je vyhlazena a pravý koutek pokleslý. HK: rr značně živé, Marie-Foix + vpravo. Břišní a kremasterové rr nevýbavné. Rr L<sub>2</sub>-4, L<sub>5</sub>-S<sub>2</sub> oboustranně briskní. Roche + oboustranně, Babinský + pravo, + - vlevo, nápadná celková hyperpatie končetin, zejména lýtka. Při lumbální punkci vytéká čirý mok. Elementů 32/3, hladina chloridů a cukru normální. Hned při přjetí, domnívajíce se, že jde o klíšťovou encefalitidu, zahájili jsme léčbu penicillinem a od 27. 8. jsme podávali chloramphenicol v dávce 3 g denně, celkem 15 g. Od 29. 8. je nemocný bez teplot, až do 2. 9. (viz teplotní křivku).

V období bez horeček se nemocnému značně ulevilo, meningeální syndrom byl méně vyznačen, pyramidové irritační příznaky na horních i dolních končetinách trvají. Nápadná je myalgie v distálních oddílech končetin a bolesti v kříži. Dne 3. 9. zhoršení celkového stavu, nastal vzestup teploty na 39°C a meningeální příznaky byly opět výraznější. Zvýšené napětí šíjního svalstva, brada 3 prsty od hrudníku, mydriatický příznak šíjní Flatau +, rr břišní vyhaslé, L<sub>5</sub>-S<sub>2</sub> vpravo oslabeny. Barré, Hrbek mírný pokles vpravo. Při lumbální punkci vytéká mok pod zvýšeným tlakem, je čirý. Elementů 440/3, obsahuje erythrocyty, glykorachie 65 mg%, Pandy silně pozitivní. Dne 5. 9. meningeální syndrom trvá, aniskorie, pravá zornička užší levé, reakce na světlo oboustranně lenivá. Značné nastříhnutí spojivkových cév, jazyk je povlekly, zejména na spodině a ve střední části, na okrajích je rudý se značně zduřelými papilami. Frustní centrální paresa nervu lícního vpravo. R mentolabiální +. Dne 8. 9. nemocný je značně zchvácen, s úzkostným výrazem v obličeji, hyperpatický, je značně neklidný, chvílemi upadá do soporosního stavu, deliruje. Dýchání je mělké, nepravidelné, puls měkký, tlak krevní klesá na 95/70 mmHg, na plicích příznaky začínajícího cedemu. V moku, odebraném téhož dne, elementů 384/3, chloridy sníženy (620 mg%), hladina cukru 63 mg%. Dne 11. 9. hrozivé příznaky z postižení vitálních center bulbárních ustupují, vědomí nemocného se vyjasňuje, meningeální syndrom ustupuje.

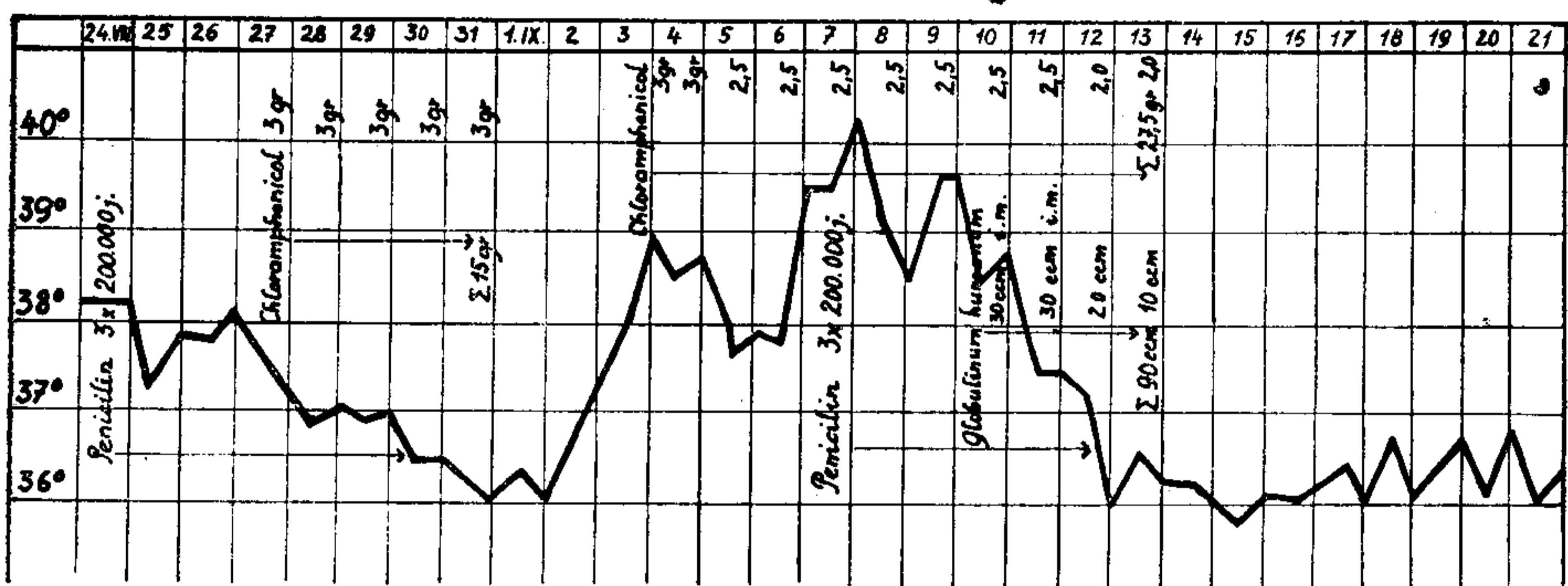
Druhé horečnaté období trvalo celkem 10 dní. V tomto období byl nemocný léčen na počátku jen chloramphenicolem a kombinovanými injekcemi salicylu a vápníku. Od 7. 9. přidali jsme léčbu penicillinem. V kritickém období poruch dýchacích a kardiovaskulárních jsme podali kromě strofantinu, lobelinu a stimulancií globulinum humanum ve velkých dávkách. Zdá se nám, že tento lék přinesl příznivý obrat v nemoci. Při kontrolním vyšetření 17. 9. meningeální syndrom je ještě vyznačen, Marinecko-Radovici +, Juster + — vpravo, rr břišní a kremasterové vyhaslé. Rr L<sub>2</sub>-4 briskní, L<sub>5</sub>-S<sub>2</sub> vpravo mírně oslabeny. Iritační příznaky pyramidové: Babinský, Roche, Oppenheim oboustranně +. Dne 29. 9. přestávají i myalgie na dolních končetinách. Zůstávají jen vyhaslé břišní rr a vlevo naznačený Babinský. Dne 15. 10. neurologický nález, až na příznaky vegetativně neurotické, nejeví pathologické změny. Nemocný vykonává opět své původní povolání.

Laboratorní vyšetření: Obraz krevní z 26. 8.: Ery 4,060,000, Hb 80%, Bi 1,0, Lc 4,550, Seg 60%, Tyč 10%, Lymfo 28%, vel. Lymfo 2%. 15. 9.: Ery 4,120,000, Hb 82%, Bi 1,0, Lc 5,700, Seg 58%, Tyč 8%, Eo 4%, Mono 2%, Lymfo 20%, vel. Lymfo 8%. 13. 12.: Lc 5,600, Seg 42%, Tyč 3%, Eo 5%, Mono 5%, Lymfo 31%, vel. Lymfo 14%. V krevním obrazu zjištěna na počátku nemoci leukopenie s malým posunem neutrofilů doleva a aneosinofilie, v rekovalessenci monocytosa a zvýšené množství vejčích lymfocytů. — Sedimentace červených krvinek podle FW 24. 8.: 6 — 8 — 10. 10. 9.: 5 — 20 — 40. 21. 9.: 4 — 8 — 16 za 1/2, 1 a 2 hod. Sedimentace jen v těžkém období meningoencefalitickém je přechodně středně zvýšena. — Zkoušky jaterní: 27. 8.: Takata-Ara neg., Weltmannova reakce + 7, thymolová zákalová reakce 1,7 j., bilirubinemie 0,48 mg%. Dne 2. 9.: Takata-Ara neg., Weltmann + 5, thymolová zákalová reakce 2,7 j., bilirubinemie 0,70 mg%, cholesterolemie 168 mg%. 16. 9.: Takata-Ara neg., Weltmann + 4, thymolová zákalová reakce 2,5 j., bilirubinemie 0,57 mg%, cholesterolemie 154 mg%. Weltmannova reakce v průběhu nemoci ukazuje stálé větší posun koagulačního spektra doleva jako příznak zánětlivých pochodů. Hladina cholesterolu se postupně snižuje a je výrazem poruch parenchymu jater. Hladina bilirubinu přechodně zvýšena. V moči zjištěna febrilní albuminurie. Na opakovanych elektrokardiografických záznamech zjištěny přechodné těžké myokarditické změny s inversí vln T v I. a II. svodu. — Dne 2. 9.: PR 0,16, T + tupé, T<sub>2</sub> +, T<sub>3</sub> neg., T<sub>4</sub> +; 14. 9.: PR 0,16, ST<sub>1</sub> lehce konvexním obloukem přechází v bifázické T<sub>1</sub>, ST<sub>2</sub> přechází do hluboce neg. T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> ploše negativní; 17. 9.: úseky ST<sub>1</sub> a ST<sub>2</sub> splývají přimočaře s vlnami T<sub>1</sub> a T<sub>2</sub> v nízký plochý oblouček. Dne 24. 9.

a 1. 10. jsou vlny  $T_1$  a  $T_2$  vyšší a začínají se odlišovat od úseku ST. Dne 23. 12. je již EKG v mezích normy.

**Závěrem:** U 38letého nemočného šlo o závažnou meningoencefalitidu. Na počátku onemocnění byl zjištěn syndrom meningeální, katarální angina se zduřením mízních uzlin podčelistních a krčních, těžká hyperpatie a myalgie. Po třídenním bezhorečném období se vzestupem teploty rozvinul se plný obraz encefalitický s vystupňovaným syndromem meningeálním. Ve vývoji nemoci objeví se příznaky postižení vitálních center kardiovaskulárních a dýchacích. Současná těžká myocarditis pravděpodobně zhoršovala oběhovou insuficienci (oedem plicní). Laboratorní vyšetření prokázala poruchu parenchymu jater. V průběhu

### M. T. 38letý Meningoencefalitis listeriového původu.



Tab. 1.

celé nemoci, kromě silné bolesti hlavy, byla vyznačena nápadná myalgie, zejména dolních končetin, přetrvávající na rozdíl od případů klíšťové encefalitidy až do rekovaalescence.

Byli jsme na rozpacích, jde-li o k. e., nebo o meningoencefalitidu jiného původu. Na bakteriální původ tohoto onemocnění jsme nepomýšleli, zvláště když mok byl čirý. Teplotní křivka atypická, dvojfázová (nevíme, jak dalece vlivem léčby), nápadná myalgie a těžká prostrace s delirantními stavami neodpovídaly běžnému obrazu k. e. Taktéž katarální angina se zvětšenými regionálními uzlinami a hyperplasie lymfatické tkáně jazyka nepatří k příznakům k. e., mohli bychom však je vysvětliti přidruženou infekcí.

Serum nemočného bylo vyšetřeno ve virologické laboratoři Ústavu pro lék. mikrobiologii a imunologii K. U. v Praze Dr Slonimem, spolu s řadou jiných případů ze Strakonicka, komplementfixační reakcí na čs. klíšťovou encefalitidu. Ačkoli serum bylo zasláno lege artis a opětovaně, t. j. v časné a v několika pozdějších fázích onemocnění, byla fixace komplementu na k. e. zcela negativní. Protože v ústavu byl současně v téže době studován problém Q horečky a adnátních listerios, byly u všech ser nemočných s encefalitickým syndromem, avšak negativních na k. e., provedeny také seroreakce na Q rickettsiosu a Listerii. Fixace komplementu s rickettsiemi byla zcela negativní, s listeriovým antigenem, jehož výroba popsána v předcházející práci s Bendou a zhruba podle metodiky tamtéž udané, byly výsledky tyto:

Tabulka ukazuje takový vzestup k. f. protilátek proti antigenu z kmenů Listerií, vypěstovaných u nás z lidských plodů, že není nejmenší pochybnosti o jejich specifitě a etiologické průkaznosti. Co však ještě význačněji dokazuje listeriový původ vyličené meningoencefalitidy než absolutní hodnota titru, je jeho dynamický vzestup v průběhu onemocnění až do odeznění příznaků, a pak

jeho pokles během rekonvalescence. Soudíme, že je asi málo případů ve světové literatuře, je-li vůbec nějaký, kde mohly být protilátky takto plynule sledovány. Nepochybujeme téměř o tom, že by se bylo podařilo na počátku onemocnění z krve, nebo snad i v pozdějších fázích z moku, Listerii zachytiti také kultivačně. Protože však byla tato meningoencefalitida považována ošetřujícím klinikem za pravděpodobně virusovou (s atypickým průběhem), nebylo bakteriologické vyšetření vyžádáno a provedlo se teprve dodatečně kultivací výtěrů z krku a nosu, vše již s výsledkem negativním.

Pozdní etiologické stanovení diagnosy znemožnilo také přesný epidemio-logickej rozbor případu. Celkem lze uvažovati (při udávaném velmi širokém rozmezí inkubační doby listeriového onemocnění od 3 až do 45 dnů) o dvou možných pramenech infekce.

Výsledky fixace komplementu u případu M. T., počátek choroby 18. 8. 1953.

Vzorek sera:	27. 8. 1953	28. 8. 1953	25. 9. 1953 od 28. 9. 53 klin. zdráv	1. 10. 1953	15. 1. 1954
M. T.	++++ 64	++++ 64	++++ 128	++++ 256	++++ 16

Tab. 2.

Prvou možností by byl pobyt nemocného na státním statku na Volarsku, kde je chováno velké množství zvířat, jež by pro něho mohla být zdrojem listeriové infekce. To by odpovídalo zhruba maximální dosud pozorované inkubační době. Druhou podezřelou událostí bylo pravděpodobné přissátí klíštěte dne 16. srpna, což by odpovídalo nejkratší inkubační době.

Bylo málo pravděpodobné, že se nám dodatečně, t. j. v lednu 1954 podaří serologickým vyšetřením dokázati možného nosiče mezi zvířaty na statku, kde nemocný v červenci pracoval. Ze 7 ovcí, tam chovaných, byla odebrána krev a vyšetřeno serum. Výsledky na Listerii byly u 6. negativní, u 7. nalezen titr proti Listerii pozitivní až do zředění 1 : 32. Protože nemáme prozatím zkušenosti s titry protilátek proti Listeriím u zvířat, neodvažujeme se tuto seroreakci přesně hodnotiti. Soudíce podle ostatních současně vyšetřovaných zvířat považujeme listeriovou infekci této ovce za velmi pravděpodobnou. Jen pro úplnost bylo také vyšetřeno serum králíka s výsledkem negativním. Sera příslušníků rodiny nemocného i správce statku byla v lednu rovněž negativní.

V klinické části naší práce uvedena léčba antibiotiky, která zde nevedla k zvlášť pronikavým úspěchům. To, spolu s léčebným problémem novorozenec-kých listerios, bylo nám podnětem k vyzkoušení citlivosti na antibiotika in vitro u řady našich lidských kmeneů a jednoho kmene zvířecího.

Souborně možno říci, že většina našich vysoce virulentních kmeneů je velmi citlivá na penicillin. Z ostatních antibiotik se osvědčil jako nejúčinnější terramycin a jemu nejblíže stojí aureomycin. Nepoměrně méně účinný je streptomycin a nejméně chloromycetin. I když víme, že účinnost antibiotik in vivo nemusí být zcela paralelní s ověřením jejich citlivosti in vitro, soudíme, že naše tabulka může být podkladem pro léčebné směrnice u listerios. Generalisované formy listeriového onemocnění patrně budou dobré reagovati na penicillin. Streptomycin je málo účinný a kromě toho se stávají Listerie rychle odolnými proti němu (Gray, Stafseth, Thorp [13]). Problémem zůstanou listeriové meningo-

encefalitidy, protože, jak známo, penicillin proniká do ústředního nervstva jen v nepatrných množstvích. V těchto případech by, podle našeho soudu, bylo vhodné co nejrychlejší použití terramycinu, po případě aureomycinu.

O možném příznivém působení lidského gamma-globulinu se nemůžeme s určitostí vyjádřiti, avšak i tato léčba bude předmětem našeho výzkumu.

### Diskuse

Náš případ je příspěvkem k poznání kliniky a diagnostických možností listeriových onemocnění u člověka, a to těch, které řadíme do III. kategorie podle našeho rozdělení. Vzhledem k tomu, že u nás byla popsána inf. mononukleose podobná choroba a že jsme zachytili 41 případů novorozeneckých listerios, není nejmenších pochybností o tom, že i poslední kategorie lidských listeriových onemocnění se u nás vyskytuje a jsou patrně častější, než si vůbec představujeme.

Klinicky může být podezření na tyto choroby nejvíš jen ve velmi těžkých případech, a to ještě jen u těch, u nichž je podezřelá epidemiologická anamnesa, což je zcela určitě velmi vzácné. Lehčí případy zoonotických listerios mohou snadno uniknouti klinikově pozornosti pro své nesmírně pestré a někdy zcela nenápadné, nebo jiné choroby napodobující příznaky. Po této stránce platí pro ně přibližně totéž, co pro brucellosy, až na to, že jsou epidemiologicky daleko méně významné. Uvážíme-li, že zdrojem infekce mohou být slepice, dále menší hlodavci po domácku chovaní, jako králíci, a teprve v druhé řadě subklinicky nemocná větší zvířata, zejména ovce a vepřový brav (Solomkin [14]), nemusí mít ani lidská choroba tak výrazně profesionální ráz. Vysloviti anamnestické podezření na lidskou listeriosu je tím obtížnější, že i veterinární výzkum listerios je u nás prozatím neúplný, takže teprve v poslední době se počínají hromaditi důkazy o existenci této choroby u ovcí (Dr Ursiny — ústní sdělení), a to v případech, jež byly pozorovány jistě již dříve, avšak mylně považovány většinou za onemocnění virusová.

Lehké a spontánně se hojící případy lidských listerios mohou upomínati na chřipkové onemocnění, nebo probíhají jako banální angina s lymfadenitidou. Infekce, vnikající do těla spojivkovou cestou, mohou napodobovati okuloglandulární formu tularemie. Při značném vdechnutí infekčního činitele vznikají atypické bronchopneumonie, nebo těžký obraz zánětu plíc. Popsány byly rhinitidy i hnisavé otitidy. Známy jsou případy, připomínající chronickou sepsi, nebo podobající se febris undulans, a pochopitelně ani tyfoidní obraz není vyloučen. Listerií infikovaná poranění mohou vésti k tvorbě místních hnisavých procesů až i k celkové sepsi s orgánovými metastasami (na př. v játrech a ve slizině), podobné listeriase novorozenců. Mononukleosa, charakteristická pro pokusnou infekci králíků a náš první typ listeriových onemocnění, může být přechodným zjevem, takže se nezachytí nebo může vůbec chyběti. I lehké, t. j. anginosní nebo chřipce se podobající formy listeriosy, mohou vésti k přechodné bakteriemii, jež většinou nevede ke komplikacím, někdy však přejde v závažné orgánové metastasy.

Nejpravděpodobněji posledně uvedeným žpůsobem, totiž po předchozí septikemií dochází k lokalisaci Listerií v CNS. Tím vznikají syndromy nejtypičtější pro listeriovou infekci, t. j. meningitis nebo meningoencephalitis, která zejména v době sezónní epidemie může být zaměněna s virusovou encefalitidou nejrůznějšího původu. Nejznámější je obraz hnisavé meningitidy s nálezem neutrofilních a monocytoidních buněk v moku a s nálezem etiologického činitele *Listerella monocytogenes* nitrobuněčně a mimobuněčně usídlené. Ojedi-

něle probíhá listeriosa pod obrazem lymfocytární meningitis s hyperpyretickým průběhem (Beute, Meyler, Sirks 1948). Nejvzácnější je encephalitis nebo meningoencephalitis listeriová. Mononukleosa, která je typická u obrazu angino-septického, vyskytuje se u těchto forem jen vzácně. V klinickém obraze meningo-encefalitidy listeriového původu vyskytuje se celá řada organických příznaků — paresy, myoklonie, zvýšení nebo snížení svalového napětí, soporosní a delirantní stavy. Z ostatních příznaků zdůrazňují se silné bolesti hlavy a svalové bolesti v distálních oddílech končetin. Sovětští autoři zdůrazňují poruchy vědomí, časté mrákočotné stavy a nejednou vývin listeriové psychosy, která má ráz halucinačně-paranoidní (Timofeeva, Škurko, Udalcová [15, 16, 17, 18]).

V nedávné své práci Simon (19, 20) na podkladě histologických studií po-važuje listeriovou encefalitidu za encefalitidu specifickou, vyznačující se určitým charakteristickým obrazem. Pathologické změny (listeriomy a perivasku-lární infiltrativní změny) nacházel autor zejména v horních a středních vrstvách kory, v plexus chorioidus a v periventrikulárních prostorech. Podle jeho názoru Listerie pronikají piálními cévami mokem do kory mozku a skrze plexus chorioidus mokem do komorových prostorů a odtud toxicky změněným ependymem do tkání subependymálních. Nálezy u čerstvých listeriových infekcí potvrzuji názor, že při listeriemii dochází včasné k bakteriální diapedesi v oblasti meningeálních a choroidálních cév.

Bylo již uvedeno, že bakteriologická diagnosa atypických listerios může být za života velmi těžká, ne-li nemožná. Laboratorní zkušenosť ukázala, že i ve smrtelných případech listeriových meningoencefalitid je nutno někdy kulti-vačně zpracovat celý mozek zvířete, aby vůbec mohla být Listerie zachycena (Nižnánský [21]). Tím větší diagnostický důraz nutno klásti na serologickou diagnosu, jejíž možný úspěch jasně ukazuje námi popsaný případ. Nechceme tvrditi, že seroreakce s naším typem antigenu a podle našeho provedení před-stavuje optimum, jehož lze dosáhnouti. Zatím však jsou obecné vědomosti o anti-genních typech Listerie, jak se zdá, neúplné. Patterson uvádí 4 hlavní typy, které se liší buď v O, nebo H-antigenech, avšak některé antigenní složky mají společné. Při použití precipitačních reakcí lze ovšem zjistiti jen 3 základní anti-genní typy, neboť somatický antigen typu prvého a druhého je společný (Seeliger [22]). Podle dosavadního stanovení se zdá, že u větších zvířat a také u člověka ve střední Evropě zcela převládá typ I. Typ IV. byl zjištěn hlavně u pře-zvýkavců v západním světadílu. Typ II byl dosud prý isolován jen v jediném případě, a to z lidské meningitidy. Typ III vyskytuje se rovněž u člověka, avšak zdá se též vzácný (Seeliger [22]).

Naše dosavadní zkušenosť ukázaly s velikou pravděpodobností, že všechny naše dětské případy (kraj Praha) mají týž somatický antigen, který je totožný s antigenem z Listerie isolované ze slepice na Slovensku. Tím též antigenem jsme byli také schopni zachytiti popsaný případ meningoencefalitidy. S výhradou dalšího zkoumání můžeme tedy míti prozatím dojem, že kmeny námi zachycených Listerií patří k typům se společným somatickým antigenem, jímž je právě typ I a II. Může tedy být valná část lidských případů listerios u nás serologicky zachycena námi modifikovanou seroreakcí.

Pro úplnost je ovšem nutno si uvědomiti, že i u listeriových onemocnění, podobně jako u virusových chorob, není diagnostickým měřítkem jen absolutní hodnota pozitivní reakce, nýbrž také její dynamika, což znamená, že v průběhu podezřelé choroby až i rekovalessene je nutno serologické reakce opakovati.

Redakci došlo 19. 7. 1955.

## Souhrn

Autoři popisují případ těžké meningoencefalitidy u dospělého člověka, která zprvu byla považována za atypickou československou klíšťovou virusovou encefalitidu.

Choroba počala meningeálním syndromem s anginou, lymfadenitidou a velikou myalgií. Po krátkém období bez horeček vyvinul se těžký obraz encefalitický s význačnou poruchou center kardiovaskulárních i dýchacích a těžkou myokarditidou. Nápadně těžká prostrace, delirantní stavy, myalgie a lymfadenitida neodpovídaly zcela běžnému obrazu československé klíšťové encefalitidy.

Serologicky neprokázány protilátky proti virusu klíšťové encefalitidy čs., zkoušena tedy fixace komplementu i proti Q rickettsiose a listerii. Opětovanými seroreakcemi s komplexním listeriovým antigenem (kmeny isolovány z případů adnátních listerios v ČSR) zjištěno stoupnutí titru ze zředění sera 1:64 (10 dní od počátku nemoci) na 1:256 během 1½ měsíce choroby. V rekonvalescenci titr opět klesl na zředění sera 1:16.

Touto nezvyklou výši titru proti listeriovému antigenu, zejména však jeho dynamikou zjištěn listeriový původ meningoencefalitidy, její epidemiologie však zůstala neobjasněna. K nákaze mohlo dojít buď při styku nemocného s domácími zvířaty na státním statku, kde dodatečně nalezena jedna ovce s podezřelým titrem proti listeriím, nebo mnohem později snad kousnutím klíštěte.

V práci se hodnotí možný význam listeriových onemocnění u člověka, jež autoři dělí do tří kategorií. Zdůrazňuje se nutnost mikrobiologického (zejména serologického) potvrzení diagnosy, neboť klinický obraz většiny listeriových chorob nemůže sám o sobě vésti k etiologickému objasnění proměnlivého, pestrého a většinou zcela netypického průběhu onemocnění, které z nenápadného začátku může vésti až k smrtelným komplikacím.

Správné etiologické zjištění diagnosy je podkladem účelné léčby antibiotiky, k níž rovněž dávají návod pokusy autorů na řadě kmene Listerií.

Rozdělení lidských listerios na skupiny uvedené autory může být podkladem pro epidemiologické studium lidských listerios v ČSR, zejména tehdy, až bude úplně propracována jejich antigenní typisace.

## Выводы

### Листериальный менингоэнцефалит

Авторы описывают заболевание менингоэнцефалитом взрослого человека, которое сначала считалось атипической формой чехословацкого клещевого вирусного энцефалита.

Заболевание начало менингемльным синдромом с ангиной, лимфаденитом и сильной миальгней. После краткого афебрильного периода развилась картина тяжелого энцефалита с явным нарушением кардиоваскулярного и респираторного центров и резким миокардитом. Необыкновенно резкая прострация, состояния исступления, миальгия и лимфаденит не соответствовали с обычной картине чехословацкого клещевого энцефалита.

Серологически антитела против вириса клещевого энцефалита ЧСР не доказаны, итак испытана РСК с Q-риккеттсиозом и листерией. Повторными серореакциями с комплексным антигеном листерии обнаружено повышение титра с 1:64 ++ (10 дней с начала заболевания) на 1:256 ++ в течение одного с половиной месяца. Во время выздоровления титр уменьшился на 1:16 ++.

Задокументованной высотой титра против антигена листерии и главным образом его динамикой доказана листериальная этиология этого менингоэнцефалита, но эпидемиология его остается неясной. Возможно, что больной заразился или соприкоснувшись с домашними животными на государственном хозяйстве, где нашли овцу с подозрительным титром антител против листерий, или позже клещевым укусом.

В работе оценивают значение листериозов человека, которые авторы делят в три категории. Подчеркивается необходимость становления диагнозов микробиологическими (особенно серологическими) методами, ибо клиническая картина большинства листериальных заражений сама собой не может этиологически объяснить переменчивый, разнообразный и в большинстве случаев совсем атипический ход заболевания, которое может появиться незаметным началом, а исход его может кончить смертельными осложнениями.

Правильное становление диагноза является основой целесообразной терапии антибиотиками, для которой дают руководство опыты авторов на ряде штаммов листерий.

Авторы разделяют листериозные заражения человека в группы. Это разделение может служить основой для их эпидемиологического изучения в ЧСР, именно когда листерии будут окончательно разработаны по антигенным типам.

## Summary

### Listerial Meningo-Encephalitis

A severe case of meningo-encephalitis in an adult patient which was at first considered to be an atypical Czechoslovak tick-borne viral encephalitis is described.

The illness began by the appearance of meningeal syndrome with tonsillitis, lymphadenitis and extensive myalgia. After a brief afebrile period a state of severe encephalitis with obvious damage to the cardiovascular and respiratory centers, and severe myocarditis developed. A strikingly severe prostration, states of deliria, myalgia and lymphadenitis did not coincide with the typical clinical picture of Czechoslovak tick-borne encephalitis.

Antibodies against the encephalitis virus were not serologically demonstrable, therefore complement fixation reactions with Q-fever and Listeria antigens were tried. Repeated serological reactions with a complex Listeria antigen (strains isolated from cases of adnate listerial infections in Czechoslovakia) showed a rise of titre from 1:64 (ten days after the beginning of the disease) to 1:256 within 1½ month of illness. The titre then dropped to 1:16 during convalescence.

The unusually high titre against Listeria antigens, and especially its dynamics ascertained the listerial etiology of the meningo-encephalitis, but its epidemiology remains obscure. Infection may have occurred either by the patients contact with domesticated animals on a state farm, where a sheep was found to have a suspicious titre of antibodies against Listeria, or much later by a tick-bite.

The possible significance of listerial infection in man which the authors divide into three categories is evaluated. The necessity of the ascertainment of diagnosis by microbiological (mainly serological) methods is accentuated, because the clinical picture of the majority of listerial infections alone can not etiologically elucidate the varying, pied and usually altogether atypical course of the illness which initially inconspicuous may end fatally.

The correct ascertainment of the etiological agent is the basis of expedient therapy with antibiotics which is outlined by the author's experiments with a number of Listeria strains.

The division of human listerial infections into groups given by the authors may serve as a basis for the study of their epidemiology in Czechoslovakia, especially when their elaboration according to antigenic types will be completed.

## Literatura

1. Patočka, Benda, Stárka: HEM, č. 5, 325, 1953. — 2. Seeliger, Leineweber: Münch. med. Wchschr., 94, 2317, 1952. — 3. Potel J.: Zbl. Bakt., Paras., Inf., 156, 490, 1950. — 4. Reis, Potel, Krebs: Ztschr. Ges. Inn. Med., 6, 451, 1951. — 5. Nyfeldt A.: C. r. Soc. Biol. Paris, 101, 590, 1929. — 6. Murray, Webb, Schwann: J. Path. a. Bact., 29, 407, 1926. — 7. Stanley N. F.: Austral. J. Exper. Biol. a. Med., 27, 123, 133, 1949. — 8. Málek, Šonková: Čas. lek. čes., 85, 925, 1946. — 9. Potel J.: Wiss. Ztschr. Univ. Halle, 2, 45, 1952. — 10. Pletneva, Sticksova: Žurnal ophthalm., XXXIX, 4, 17, 1951. — 11. Odegard, Grelland, Henriksen: Acta med. scand., Stockholm, 142, 231, 1952. — 12. Kratochvil N. J.: Žurnal mikrob. epid. imm., 11, 60, 1953. — 13. Gray, Stafseth-Thorp: J. amer. Vet. Assoc., 118, 242, 1951. — 14. Solomkin P. S.: Veterin., 1, 1954. — 15. Beute, Meyler, Sirks: Ned. Tsch. Geneesk, 30, 2229, 1948. — 16. Handelman, Rotondo, Scott, Khington: J. of Pediat., 28, 211, 1946. — 17. Sédallian, Bertoye, Carraz: J. de méd. de Lyon: 34, 589, 1949. — 18. Timofeeva, Škurko, Udalcová: Žurnal nevropath. i psich. — 19. Simon, Heinz: Zbl. f. Allg. u. Pathol. Anat., 90, 353, 359, 1953. — 20. Hageman, Simon, Bienengräber: Zbl. f. Allg. u. Path. Anat., 90, 17—25, 1953. — 21. Kopel, Nižnánský, Stricker: Veter. časopis, 14, r. 1, 1951. — 22. Seeliger, Linzenmeier: Ztschr. f. Hyg., Bd. 136, 335, 1953. — 23. Olsufěv G. N.: ŽMEI, 6, 67, 1951.

Prof. Dr F. Patočka, Praha II, U Botanického ústavu 7.