

## Neurosyphilis

### Was gibt es Neues?

Die Inzidenzzahlen für Syphilis-Neuinfektionen steigen international unverändert an, wobei in Deutschland in den letzten Jahren keine Anstiege mehr zu verzeichnen sind. Dessen ungeachtet ist in Großstädten eine Zunahme von Fällen mit gleichzeitiger Syphilis- und HIV-Infektion zu beobachten. Frühkomplikationen des ZNS (z. B. syphilitische Meningitis oder Hirnnervenläsionen) werden damit wieder häufiger.

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Der Verdacht auf Neurosyphilis ergibt sich entweder aus anamnestischen Angaben über eine frühere Geschlechtskrankheit oder durch eine positive Treponemenserologie bei gleichzeitig bestehenden neurologischen und/oder psychiatrischen Symptomen.

Das weitere **diagnostische Vorgehen** sollte wie folgt aussehen:

- klinische Untersuchung mit besonderer Beachtung von Symptomen, die für eine Neurosyphilis typisch sind,
- ein bildgebendes Verfahren (cMRT),
- Lumbalpunktion mit Bestimmung von Zellzahl, Gesamtprotein, Liquorlaktat, synchrone Untersuchung von Liquor und Serum zur Errechnung der L/S-Quotienten für Albumin, IgG, IgA, IgM und eines Antikörperindex für Treponemenantikörper (z. B. ITpA-Index nach Müller und Prange).

Ist die Diagnose eines stattgehabten syphilitischen ZNS-Befalls sicher oder höchst wahrscheinlich, so wird die Aktivität des Prozesses geprüft. Folgende Befunde sprechen dafür:

- Treponemenspezifisches IgM im Serum nachweisbar (und in den letzten ca. 12 Monaten keine Therapie durchgeführt) (**A**)
- Mononukleäre Pleozytose im Liquor (**A**)
- Sehr hohe erregerunspezifische Antikörpertiter in Serum und Liquor (z. B. VDRL-Test im Liquor positiv) (**B**)
- Progredienz der neurosyphilitischen Symptome (Zunahme kognitiver Defizite, Zunahme der lanzinierenden Schmerzen oder der Hinterstrangataxie) (**C**)

Die **Therapie** der ersten Wahl besteht in der i. v. Gabe von Penicillin G in hoher Dosis (4 Mio. IE alle 4 Stunden oder  $3 \times 10$  IE/d oder  $5 \times 5$  Mio. IE/d über 10– 14 Tage) (**A**). Alternativ kann auch die i. v. Verabfolgung von 2 g Ceftriaxon (Initialdosis 4 g) über 10– 14 Tage angewendet werden (**B**).

Andere Antibiotika (Doxycyclin, Chloramphenicol) sind nicht genügend evaluiert (**C**). Bei Penicillinallergie kann unter besonderer Überwachung eine Therapie mit Ceftriaxon gestartet werden (**C**) oder es wird davor eine Desensibilisierung nach dermatologischer Maßgabe durchgeführt (**B**). Nachuntersuchungen in größeren Zeitabständen (3 Monate) sollten nach der Behandlung erfolgen (**A**).

## Einführung

Das klinische Problem der Neurosyphilis besteht darin, dass jüngere Ärzte das Krankheitsbild nicht mehr kennen und zu selten daran denken, die regelmäßige Suche nach nichttreponemalen syphilitischen Antikörperreaktionen (VDRL-Test, Kardiolipin-KBR) oder -spezifischen Antikörperreaktionen nicht mehr stattfindet und die Syphilis-Neuinfektionen insbesondere in Großstädten an Bedeutung gewinnen.

## Definition

Die Syphilis wird durch *Treponema pallidum* (T. p.), ein gramnegatives spiralig gewundenes Bakterium, aus der Familie der Spirochaetaceae verursacht. T. p. ist für den Menschen obligat pathogen.

Die Neurosyphilis hat verschiedene Manifestationsformen, nämlich die syphilitische Meningitis, die meningovaskuläre (Neuro-)Syphilis, die Tabes dorsalis und die progressive Paralyse. Von einer **asymptomatischen Neurosyphilis** spricht man nach internationalem Gebrauch, wenn eine positive Syphilis-Serologie, eine lymphozytäre Pleozytose und Liquorproteinerhöhung und/oder ein positiver VDRL-Test im Liquor cerebrospinalis, aber keine klinischen Symptome vorliegen (Ali u. Roos 2002).

Die Syndrome des syphilitischen ZNS-Befalls variieren entsprechend dem Krankheitsstadium. Im **Sekundärstadium** sind Meningitis, Polyradikulitis und selten vaskuläre Hirnstammsyndrome möglich. Die syphilitische Meningitis ist durch Meningismus, Kopfschmerz und Hirnnervenläsionen (fakultativ N. VIII, VII und III) gekennzeichnet.

Für das **Tertiärstadium** sind die nachfolgenden Manifestationsformen charakteristisch:

- **Meningovaskuläre Neurosyphilis** (Syphilis cerebrospinalis) mit meningitischer und vaskulitischer Variante. Die meningitische Variante äußert sich in Kopfschmerzen, Hirnnervenläsionen, Optikus­schädigung und selten Hydrozephalus. Die vaskulitische Variante ist breit gefächert (Hutchinson: „the great imitator“) mit Mono- oder Hemiparesen, Gesichtsfeldausfällen, Hirnstammläsionen, Schwindel, Hörverlust, spinalen Syndromen, symptomatischer Epilepsie und hirnorganischen Psychosyndromen. Zugrunde liegt zumeist eine obliterierende Endarteriitis mit gehäuften Befall der mittelgroßen Gefäße an der Hirnbasis, nämlich der A. cerebri media und der Äste der A. basilaris (Eckelhart et al. 2002)
- **Tabische Neurosyphilis** (Tabes dorsalis) entsprechend einer chronisch progredienten dorsalen Radikuloganglionitis mit pathognomonischer Syndromatik (Reflexverlust an den unteren Extremitäten, Pallanästhesie, Pupillenstörungen, Gangataxie, Überstreckbarkeit der Knie- und Hüftgelenke, Miktionsstörungen i. S. einer deafferenzierten Blase, Optikus­schädigung). Die Patienten klagen vor allem über einschießende („lanzinierende“) Schmerzen.
- **Paralytische Neurosyphilis** (progressive Paralyse, Dementia paralytica; engl.: general paresis) stellt eine chronisch-progrediente Enzephalitis dar. Typische Symptome sind zunehmende kognitive Defizite, Kritik- und Urteilsschwäche, psychotische Episoden, Sprechstörungen, Kopfschmerz und Schwindel, abnorme Pupillenreaktion (zumeist reflektorische Pupillenstarre), Zungentremor, „mimisches Beben“, epileptische Anfälle, Reflexanomalien, schließlich schwere Demenz, Harn- und Stuhlinkontinenz, Marasmus.
- **Syphilitische Gummen**: Umschriebene raumfordernde Granulome treten seltener auf, entwickeln sich aber von den Meningen ausgehend an der Hirnkonvexität (Soares-Fernandes et al. 2007). Je nach Lokalisation sind sie klinisch stumm oder sie verursachen eine Herdsymptomatik. Bei polytopem Auftreten spricht man von einer gummatösen Neurosyphilis. Es wurde diskutiert, ob die

syphilitischen ZNS-Manifestationen ihr Erscheinungsbild geändert haben. Man hat Begriffe wie „modifizierte Neurosyphilis“, „formes frustes“ oder auch „Lues liquorpositiva tarda“ geprägt (Prange 1987). Die damit gemeinten Verlaufsformen können unter dem Terminus „unklassifizierbare Neurosyphilis“ subsumiert werden. Das Syndrom beschreibt eine leichte, uncharakteristische neurologische Symptomatik bei gleichzeitig typischem Liquorbefund.

## Epidemiologie

Die **Inzidenz der Syphilis** nimmt in Deutschland zu. Während im Jahre 1990 für die alten Bundesländer 1,3 Erkrankte/100000 gemeldet wurden, lag die Zahl der gemeldeten Neuinfektionen im Jahre 2006 bei 3147 (entspricht 3,8/100000). In den meisten anderen Ländern Westeuropas und Nordamerikas besteht eine ähnliche Tendenz, wobei die Risikogruppen bei MSM (Männer mit sexuellen Beziehungen zu Männern) und heterosexuellen Bevölkerungskreisen variieren. Großstädte sind stärker betroffen als kleinstädtische und ländliche Regionen (Robert-Koch-Institut 1997, 2004, 2007). Dafür einige repräsentative Zahlen: Berlin (2006): 16,8/100000, Hamburg (2006): 7,5/100000, Brandenburg hingegen hat eine Inzidenz < 2 (Robert-Koch-Institut 2007) und Murmansk (2003) von 132,1 Erkrankungen/100000. Seit 2004 sind die Meldezahlen zumindest in Deutschland bei 3000–3500 stabil. Migranten und schwächere soziale Schichten scheinen zudem besonders gefährdet.

Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Das männliche Geschlecht ist 2,2-mal häufiger betroffen als das weibliche.

Die **Inzidenz der Neurosyphilis** verläuft mit gewissem zeitlichem Versatz parallel zu den Neuinfektionen; Daten aus früheren Jahrzehnten lassen sich dahingehend interpretieren, dass die Inzidenz der Neurosyphilis um den Faktor 0,07 niedriger liegt als die Inzidenz der Neuerkrankungen (Clark u. Danbolt 1955, Rockwell et al. 1964, Prange u. Ritter 1981). Man kann also die derzeitige Inzidenz syphilitischer ZNS-Komplikationen auf maximal 0,15– 0,2/100000 schätzen. Das Risiko, bereits vor Eintritt in das Tertiärstadium eine Neurosyphilis zu entwickeln, scheint bei gleichzeitiger Infektion mit HIV bei 1,7% zu liegen (Centers for Disease Control and Prevention 2006).

2001 wurde die Meldepflicht durch das IfSG neu geregelt. Laborleiter, in deren Verantwortungsbereich eine akute T. p. oder eine zuvor nicht erkannte, noch aktive Infektion in einem späteren Stadium festgestellt werden, sind auf der Grundlage des § 7 (3) IfSG zu einer nichtnamentlichen Meldung direkt an das Robert Koch-Institut verpflichtet. Der Meldebogen hat einen zweiten Teil, der für die Vervollständigung durch den einsendenden Arzt vorgesehen ist. Dieser ist laut IfSG verpflichtet, die Meldung des Labors durch demographische Angaben, Angaben zum klinischen Erscheinungsbild und zu dem wahrscheinlichen Übertragungsweg zu unterstützen.

## Klinik und Spontanverlauf einer Syphilisinfektion

Nur bei einem Drittel der Exponierten kommt es zu einer Infektion, die sich mit einem **Primäraffekt** (Ulcus durum) nach einer Inkubationszeit von 10 Tagen bis 3 Monaten (durchschnittlich 21 Tage) manifestiert. Die Serokonversion findet 14– 21 Tage nach Erregerkontakt (in Einzelfällen aber auch mit längerer zeitlicher Verzögerung) statt. Zunächst sind nur IgM-Antikörper, kurze Zeit später auch IgG-Antikörper nachweisbar. Bei 10– 40% der Patienten im Primärstadium heilt die Krankheit auch ohne spezielle Therapie aus, ansonsten stellt sich 4– 16 Wochen nach Erscheinen des Ulcus durum die **Sekundärsyphilis** als Zeichen einer Generalisierung ein. Am häufigsten sind jetzt Hautreaktionen (z. B. Kondylomata). Eine leichte Mitreaktion des ZNS soll häufiger sein als klinisch diagnostiziert wird.

Untersuchungen von Lukehart et al. (1988) mit dem Rabbit-Inokulation-Test (RIT) erbrachten einen Erregernachweis im Liquor bei 30% der Untersuchten im Primosekundärstadium; eine (zumeist symptomlose) Liquorpleozytose fand man in diesem Stadium bei 40% der Untersuchten. Da im natürlichen Verlauf der Syphilis nur 5– 10% der Erkrankten Jahre bis Jahrzehnte später eine Neurosyphilis entwickeln (Clark u. Danbolt 1955, Rockwell et al. 1964), ist offensichtlich eine Selbstheilung im ZNS möglich. Es ist allerdings unbekannt, wie dieser „ Klärungsprozess“ des ZNS zustande kommt. Dementsprechend ist eine Antizipation der Personen, bei denen der Klärungsprozess eintreten wird, nicht möglich. Sicher erscheint nur, dass sich bei Koinfektion mit HIV häufiger eine Neurosyphilis entwickelt, d. h., der „ Klärungsprozess“ ist gestört (Hook u. Marra 1992, Marra et al. 2004).

Die Symptome des Sekundärstadiums bilden sich etwa nach 3– 12 Wochen wieder zurück. Bei einem Viertel der Erkrankten kommt es in den folgenden 12 Monaten zu einem Rezidiv (wenn das Leiden nicht erkannt und behandelt wurde). Diese als **Frühlatenz** bezeichnete Infektionsphase gilt als infektiös. Danach klingt die Infektiosität langsam ab. Man spricht jetzt von der Spätlatenz, in der die Patienten die Krankheit zumeist nicht mehr übertragen.

Das **Tertiärstadium** ist durch die späte Organmanifestation gekennzeichnet. Sie äußert sich bei ca. 15% der Patienten als gummöse Syphilis an Knochen, Haut und inneren Organen, bei 10% als kardiovaskuläre Syphilis (u. a. Aortenaneurysmen!) und bei 5– 10% als Neurosyphilis. Zwischen Primäraffekt und Tertiärsyphilis liegen 4– 40 Jahre. Im Tertiärstadium erreicht man auch durch hochdosierte Antibiotikagaben zumeist nur Defektheilungen, denn zum einen bildet sich der über längere Zeiträume entstandene Entzündungsprozess nur langsam zurück, zum anderen kommt es bei Patienten mit paralytischer und auch mit meningovaskulärer Neurosyphilis zu kleinfleckigen Demyelinisierungsherden und senilen Plaques, deren apoptosefördernde Wirkung unstrittig ist (Clark u. Danbolt 1955, Rockwell et al. 1964, Prange 1993, Brinar u. Habek 2006, Obi et al. 2007).

## Diagnostik

Die Diagnose der Neurosyphilis basiert auf klinischen Normabweichungen, serologischen Testergebnissen und der Liquoranalyse. Im angelsächsischen Schrifttum hat man die Liquorkriterien von Bracero et al. (1979) und Burke und Schaberg (1985) festgeschrieben, wonach eine Neurosyphilis vorliegt, wenn ein reaktiver Liquor-VDRL-Test zusammen mit einer erhöhten Liquorleukozytenzahl ( $> 5 \text{ c}/\mu\text{l}$ ) und ein erhöhtes Liquorprotein ( $> 40 \text{ mg}/\text{dl}$ ) vorliegen (Centers for Disease Control and Prevention 2006, Stoner 2007). Der Liquor-VDRL-Test weist je nach Verlaufsform eine Sensitivität von lediglich 30– 78% auf (Singh u. Romanowski 1999) ( $\leftrightarrow$ ).

Wegen dieser diagnostischen Unschärfe wurden im deutschsprachigen Raum etwas modifizierte Diagnosekriterien für den syphilitischen ZNS-Prozess gewählt. Danach leidet ein Patient **wahrscheinlich** an einer Neurosyphilis, wenn mindestens zwei der nachfolgenden Punkte 1– 3 und immer der Punkt 4 gegeben sind:

1. Chronisch-progredienter Verlauf einer neurologisch-psychiatrischen Symptomatik mit Phasen von Verschlechterung und Teilremission
2. Pathologische Liquorbefunde mit gemischtzelliger oder mononukleärer Pleozytose ( $> 4 \text{ c}/\mu\text{l}$ ), Blut-Liquor-Schrankenstörung (Gesamtprotein  $> 500 \text{ mg}/\text{l}$  oder Albumin-Quotient  $> 7,8$ ) oder IgG-dominante Immunreaktion im ZNS
3. Günstige Beeinflussung von Krankheitsverlauf und/oder Liquorbefunden (vor allem Pleozytose und Schrankenstörung) durch Antibiotika
4. Positiver Ausfall des TPHA- (oder TPPA-)Tests und des FTA-Abs-Tests im Serum

Ein Patient leidet **sicher** an einer Neurosyphilis, wenn eine lokale treponemenspezifische Antikörperreaktion, messbar über einen spezifischen Antikörperindex (empfohlen: ITpA-Test oder TPHA-AI), vorliegt.

#### Spezielle Untersuchungen

Ein positiver Titer von > 1:32 im nichttreponemalen Serum-Rapid-Plasma-Reagin-(RPS-)Test soll eine hohe Aussagekraft als „Prädiktor“ einer Neurosyphilis besitzen (Marra et al. 2004, Stoner 2007) (↔). Vorgenannte Autoren empfehlen in solchen Fällen die Liquorgewinnung und -untersuchung. Da der RPS-Test in Deutschland nicht routinemäßig durchgeführt wird und die Daten der Arbeitsgruppe Marra einer weiteren Evaluierung bedürfen, folgt das diagnostische Procedere beim Verdachtsfall auf Neurosyphilis den tradierten Vorgaben:

- **Anamnese** und klinischer **Neurostatus**
- **Syphilis-Serologie** (TPPA- oder TPHA-Test, FTA-Abs-Test), Lipoidreaktionen (VDRL-Test oder Kardiolipin-KBR), Suche nach treponemenspezifischen IgM-Antikörpern im Serum (19S-IgM-FTA-Abs-Test, T.p.-IgM-ELISA, IgM-Western-Blot)
- **Liquordiagnostik (Tab. 1)**: Zellzahl, Gesamtprotein, Laktat, Albumin-, IgG- und IgM-Quotient, Index für spezifische Antikörper; empfohlen: ITpA-Index oder TPHA-AI (ITpA = intrathekal produzierte Treponema-pallidum-Antikörper; Prange et al. 1983):  $\text{ITpA-Index} = \frac{\text{TPHA-Titer (Liquor)}}{\text{Gesamt-IgG (Liquor)} \times \text{Gesamt-IgG (Serum)}} \times \text{TPHA-Titer (Serum)}$  Bei fehlender Antikörperproduktion gegen T. p. im ZNS beträgt der ITpA-Index 1 (0,5– 2,0). Ein Wert > 2,0 deutet auf eine spezifische Antikörpersynthese im ZNS hin, ein Wert > 3,0 beweist sie mit hoher Reliabilität (Sensitivität 84%, Spezifität 100%; Prange u. Bobis-Seidenschwanz 1995). Wird der ITpA nicht mittels ELISA, sondern mit Hilfe von Titerstufen berechnet, gilt aufgrund der höheren Ungenauigkeit erst ein Wert > 4 als Nachweis einer autochthonen erregersepezifischen Antikörperproduktion. Falsch-negative Befunde kommen bei ZNS-Befall im Sekundärstadium und vaskulitischer Neurosyphilis vor (Tab. 1).

#### Cave

Da sich ITpA-Index und TPHA-AI (= modifizierter ITpA-Index nach Reiber) nach der Therapie erst im Verlauf von Jahren bis Jahrzehnten normalisieren, sind diese Antikörperspezifitätsindizes (ASI) nicht als Aktivitätsparameter geeignet.

- **MRT**: Erfassung von Ischämiearealen, Hydrozephalus und Gummen; außerdem differenzialdiagnostischer Ausschluss anderer Krankheiten.
- Weitere diagnostische Verfahren wie EEG, evozierte Hirnpotenziale, EMG/NLG, spinales MRT, Nativ-Röntgen wie auch ophthalmologische, otologische und neurourologische Zusatzdiagnostik kommen je nach klinischer Symptomatik zum Einsatz.

**Tabelle 1** Indikationen für Lumbalpunktion und Liquordiagnostik bei positiven treponemenspezifischen Seroreaktionen (mod. nach Centers for Disease Control and Prevention 1998)

1. Neurologische, psychiatrische, ophthalmologische oder otologische Symptomatik (streng indiziert bei unbekannter Vorgeschichte)	2. HIV-Infektion plus latente Syphilis	3. Klinische Zeichen für eine gummöse oder kardiovaskuläre Manifestationsform der Tertiärsyphilis	4. Therapiekontrolle (in zunehmend größeren Abständen bis zur Normalisierung der Zellzahl)	5. Verdacht auf Therapieversagen oder Rezidiv (z. B. erneute IgM-Positivität)
---	--	---	--	---

## Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnostik richtet sich nach den Krankheitsstadien:

- Im **Sekundärstadium** sind „ aseptische“ Meningitiden anderer Ätiologie auszuschließen. Koinfektionen von Syphilis und HIV sind wegen überlappender Risikogruppen von zunehmender Bedeutung. Bei Hirnnervenläsionen ist an Komplikationen durch Herpesvirus-Infektionen (HSV, VZV, CMV, EBV) oder -reaktivierungen zu denken (Diagnostik: Liquor-PCR; intrathekale Antikörpersynthese).
- Im **Tertiärstadium** richten sich die differenzialdiagnostischen Erwägungen nach der klinischen Manifestationsform:
  - **Meningovaskuläre Neurosyphilis:** septisch-embolische Herdenzephalitis (Endokarditis ausschließen!), Zostervaskulitis (nach Zoster oticus), Borrelienvaskulitis, Vaskulitiden bei Mykoplasmen und selteneren Erregern, Vaskulitiden bei Autoimmunkrankheiten, tuberkulöse Meningitis
  - **Progressive Paralyse:** alle chronischen Enzephalitisverläufe, enzephalitische MS-Manifestationen, sonstige Demenzprozesse (PML; CMV-Enzephalitis, Morbus Whipple)
  - **Tabes dorsalis:** funikuläre Spinalerkrankung bei B<sub>12</sub>-Avitaminose, „ Pseudotabes“ diabetica, urämica, porphyrica und alcoholica

## Therapie

### Praktisches Vorgehen

Die Empfehlungen der Centers for Disease Control (CDC), Atlanta (USA), für die Behandlung der Neurosyphilis sind in **Tabelle 2** dargestellt. Modifikationen ergeben sich allerdings für neurologische und psychiatrische Patienten, weil die von Hahn et al. (1958) evaluierte (↑) Tagesdosis von 2,4 Mio. IE Procain-Penicillin G i. m. plus 4 × 500 mg Probenecid über 10– 14 Tage nicht ausreichend ist, um in **jedem** Fall treponemozide Penicillinspiegel im Liquor zu erzeugen (Goh et al. 1984).

Die **Therapie der ersten Wahl** bei Neurosyphilis ist Penicillin G in kristalloider Lösung, intravenös verabreicht mit 18– 24 Mio. IE/d (3– 4 Mio. IE alle 4 Stunden) über 10– 14 Tage (Centers for Disease Control and Prevention 2006) (↑). Dieses Schema wird bei symptomatischer und asymptomatischer Neurosyphilis sowie bei allen Formen der Syphilis mit HIV-Koinfektion angewendet. Als gleichwertig ist die in vielen Kliniken übliche i. v. Gabe von 3 × 10 oder 5 × 5 Mio. IE Penicillin G

anzusehen (Robert-Koch-Institut 2002) (↑) (A).

Die als **zweite Therapiemöglichkeit** von den CDC vorgeschlagene Gabe von 2,4 Mio. IE Procain-Penicillin G i. m. plus 4 × 500 mg Probenecid p. o. halten wir für nicht empfehlenswert.

Ein alternatives Therapieschema für Patienten mit vermutetem oder gesichertem syphilitischem ZNS-Befall stellt die tägliche i. v. Verabfolgung von 2 g Ceftriaxon (Initialdosis 4 g) über 10– 14 Tage dar (Marra et al. 2000) (↑) (B).

Als **Therapie der dritten Wahl** wird von der Clinical Effectiveness Group (2002) Doxycyclin (2 × 200 mg für 28 Tage) empfohlen (↔). Tetracykline sind jedoch bei Schwangerschaft und Kindern bis zu 8 Jahren wegen Gelbfärbung der Zähne kontraindiziert.

**Tabelle 2** Therapieempfehlung der CDC Atlanta für Neurosyphilis (2006)

Wässriges Penicillin G	intravenös	3– 4 Mio. IE alle 4 Stunden	10– 14 Tage
Procain-Penicillin-G plus Probenecid	intramuskulär	2,4 Mio. IE/d	10– 14 Tage
	oral	4 × 500 mg/d	10– 14 Tage

#### Allgemeine Maßnahmen

Epileptische Anfälle werden auch bei Neurosyphilispatienten entsprechend den Leitlinien für die antikonvulsive Therapie behandelt. Lanzinierende Schmerzen sind als neuropathische Schmerzen zumeist refraktär gegenüber üblichen Analgetika, deshalb bieten sich Therapieversuche mit Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin, Amitriptylin oder Flupirtin an (↔). Der Hydrozephalus wird als seltene Spätkomplikation durch Shuntimplantation behandelt. Bei psychotischen Episoden und Verwirrtheitssyndromen kommen in erster Wahl Anxiolytika und/oder Neuroleptika infrage, wobei die Neigung zu Krampfanfällen, namentlich bei der paralytischen Neurosyphilis, beachtet werden soll (↔). Die Verwendung von Kortikosteroiden (während der Antibiotikagabe) muss als experimentell betrachtet werden, weil keine Daten über deren Therapieeffekt vorliegen (↔).

#### Therapiekomplicationen

An eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion (JHR) muss gedacht werden, wenn 12– 24 Stunden nach Beginn der antibiotischen Behandlung Allgemeinsymptome wie Fieber, Kopf- oder Muskelschmerz, Abgeschlagenheit, Tachykardie, Blutdruckanstieg oder -abfall, Leukozytose und relative Lymphopenie, außerdem Krampfanfälle und/oder eine Verschlechterung der neurologischen Ausfälle auftreten. Sie ist bei Primosekundärsyphilis häufig, bei Neurosyphilis aber nur in 1– 2% der Fälle zu beobachten. Betroffene Patienten sollen kardiovaskulär überwacht und symptomatisch mit nichtsteroidalen Antiphlogistika behandelt werden (Clinical Effectiveness Group 2002) (↔). Die Antibiotikaverabfolgung darf nicht unterbrochen werden. Kortikosteroide reduzieren die Allgemeinsymptome, nicht aber mögliche neurologische Symptome oder Folgezustände (↔); Meptazinol soll die JHR abmildern (Silberstein et al. 2002) (↔).

#### Therapieindikation und Therapiekontrolle

Behandlungsbedürftigkeit einer Syphiliserkrankung liegt bei positivem Ausfall einer

Lipoidantikörperreaktion (in der Regel VDRL-Test) und/oder Nachweis treponemenspezifischer IgM-Antikörper im Serum (T.p.-IgM-ELISA oder 19S-IgM-FTA-Abs-Test) vor (Robert-Koch-Institut 2002). Bei aktiver Neurosyphilis im späten Tertiärstadium können der VDRL-Test und selten auch einmal der IgM-Antikörpernachweis negativ ausfallen. In solchen Fällen wird die Behandlungsbedürftigkeit nach Liquorbefund (Pleozytose; hoher positiver ITpA-Index) sowie nach klinischen Progredienzzeichen abgeschätzt.

Eine erfolgreiche Behandlung syphilitischer ZNS-Komplikationen ist erkennbar an:

- Rückgang der Liquorpleozytose (sofern vorhanden) innerhalb mehrerer Wochen
- Normalisierung der Blut-Liquor-Schranke innerhalb weniger Monate
- Rückläufiger IgM-Antikörperkinetik im Serum innerhalb von 6– 12 Monaten. Eine Befundnegativierung wird zumeist innerhalb von 18 Monaten beobachtet. Bei Reinfektion bzw. bei langem Zeitintervall zwischen Infektion und Therapiebeginn können treponemenspezifische IgM-Antikörper jedoch auch länger im Serum nachweisbar bleiben.
- Rückläufiger Lipoidantikörperkinetik (VDRL, Kardiolipin-KBR). Innerhalb des ersten Jahres wird oftmals ein Titerabfall um 3– 4 Verdünnungsstufen beobachtet. Bei Reinfektionen bzw. langem Zeitintervall zwischen Infektion und Therapiebeginn können Lipoidantikörper jedoch auch länger nachweisbar bleiben.

TPPA- und FTA-Abs-Test sind ebenso wie der ITpA-Index für die Therapiekontrolle ungeeignet. Liquorkontrollen werden so lange durchgeführt, bis die Pleozytose abgeklungen ist; ein langsamer Rückgang der intrathekalen IgG-Synthese ist zu erwarten. Gemeint ist hier das Gesamt-IgG, nicht aber das treponemenspezifische IgG, das im ITpA-Index gemessen wird.

## Expertengruppe

*Dr. Klemens Angstwurm, Neurologische Klinik und Poliklinik, Charité – Universitätsmedizin Berlin*

*Prof. Dr. H. Prange, Neurologische Universitätsklinik Göttingen*

*Prof. Dr. J. R. Weber, Neurologische Klinik, LKH Klagenfurt*

*Prof. Dr. Brigitte Wildemann, Neurologische Universitätsklinik Heidelberg*

### Federführend:

*Prof. Dr. Jörg R. Weber, Neurologische Abteilung, LKH Klagenfurt, St. Veiterstraße 47, 9020 Klagenfurt, Österreich*

*E-Mail: [joerg.weber@charite.de](mailto:joerg.weber@charite.de)*

*Prof. Dr. Hilmar Prange, Neurologische Universitätsklinik Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen*

*E-Mail: [hprange@gwdg.de](mailto:hprange@gwdg.de)*

Zur Konsensfindung wurde ein modifiziertes Delphi-Verfahren angewendet. Korrigiert durch die Kommission Leitlinien der DGN.



## Literatur

- Ali L, Roos KL. Antibacterial therapy of neurosyphilis, lack of impact of new therapies. *CNS Drugs* 2002;16:799– 802.
- Bracero L, Wormser GP, Bottone EJ. Serologic tests for syphilis: a guide to interpretation in various states of disease. *Mt Sinai J Med* 1979;46:289– 292.
- Brinar VV, Habek M. Dementia and white-matter demyelination in young patient with neurosyphilis. *Lancet* 2006;368:2258.
- Burke JM, Schaberg DR. Neurosyphilis in the antibiotic era. *Neurology* 1985;35:1368– 1371.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted disease. *Morb Morbid Wkly Rep* 1998; 47:1– 111.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2002. *Morb Morbid Wkly Rep* 2002;51(RR-6):1– 78.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2006. *Morb Morbid Wkly Rep* 2006;55:40– 43.
- Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis. An epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Brunsgaard material. *J Chronic Dis* 1955;2:311– 344.
- Clinical Effectiveness Group. UK national guidelines for the management of late syphilis 2002 (<http://www.bashh.org/guidelines.asp>).
- Dowell ME, Ross PG, Musher DM, et al. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992;93:481– 488.
- Ducas J, Robson HG. Cerebrospinal fluid penicillin levels during therapy for latent syphilis. *J Am Med Ass* 1981;246:2583– 2584.
- Eckelhart H, Wimmer GM, Anzböck W, et al. Basilaristhrombose bei einem HIV-positiven Patienten mit meningovaskuläre Syphilis. *J Neurol Neurochir Psychiatry* 2002;3:23– 25.
- Goh BT, Smith GW, Samarasinghe L, et al. Penicillin concentrations in serum and cerebrospinal fluid after intramuscular injection of aqueous procaine penicillin 06 MU with and without probenecid. *Br J Vener Dis* 1984;60:371– 373.
- Hahn RD, B Webster, G Weickhardt et al. The results of treatment of 1086 general paralytics the majority of whom were followed up for more than 5 years. *J Chron Dis* 1958;7:209– 227.
- Hook EW, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992;326:1060– 1069.
- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR. Penicillin in the treatment of syphilis: the experience of three decades. *Bull World Health Org* 1972;47(Suppl 1):1– 68.
- Korting HC, Walther D, Riethmüller U, et al. Comparative in vivo susceptibility of *Treponema pallidum* to ceftizoxime, ceftriaxone and penicillin G. *Chemotherapy* 1986;32:352– 355.
- Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis und treatment. *Ann Intern Med* 1988;109:855– 862.
- Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000;30:540– 544.
- Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369– 376.
- Nau R, Prange HW, Muth P, et al. Passage of cefotaxime and ceftriaxone into the cerebrospinal fluid of patients with uninfamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;27:1518– 1524.
- Norgard MV, Miller JN. Plasmid DNA in *Treponema pallidum*: potential for antibiotic resistance by syphilis bacteria. *Science* 1981; 213:535.
- Obi K, Tsuchiya K, Anno M, et al. Autopsy case of meningovascular neurosyphilis associated with Fischer's plaques. *Brain and Nerve* 2007;59:797– 803.
- Prange H. Neurosyphilis. Weinheim: VCH-Verlag, edition medizin, 1987.
- Prange HW. Neurosyphilis. In: Henkes H, Kölmel HW, Hrsg. Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems.

- Landsberg: Ecomed, 1993:Abschn II-4:1– 34.
- Prange HW, Bobis-Seidenschwanz I. Zur Evaluierung serologischer Aktivitätskriterien bei Neurosyphilis. *Verh Dtsch Ges Neurol* 1994/95;8:789– 791.
- Prange HW, Moskophidis M, Schipper HI, Müller F. Relationship between neurological features and intrathecal synthesis of IgG antibodies to treponema pallidum in untreated and treated human neurosyphilis. *J Neurol* 1983;230:241– 252.
- Prange H, Ritter G. Epidemiologie der Neurosyphilis. *Nervenarzt* 1981;52:32– 35.
- Quinn TC, Bender B. Sexually transmitted diseases. In: Harvey AM, Johns RJ, McKusick VA, et al., eds. *The principles and practice of medicine*, 22<sup>nd</sup> ed. Norwalk: CT Appleton & Lange, 1988:1– 663.
- Robert-Koch-Institut. Syphilis: Aktuelle Bedeutung. *Epidemiol Bull* 1997;16:109– 110.
- Robert-Koch-Institut. Neurosyphilis – Fallbericht, Bedeutung, Diagnostik und Prävention. *Epidemiol Bull* 2002;5:35– 36.
- Robert-Koch-Institut. Syphilis in Deutschland 2003; Berichtsmonat Oktober. *Epidemiol Bull* 2004a;40:339– 343.
- Robert-Koch-Institut. Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Berichtsmonat Dezember 2003. *Epidemiol Bull* 2004b;10:85.
- Robert-Koch-Institut. Berichtsmonat Juli. *Epidemiol Bull* 2007;29: 257.
- Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB. The tuskegee study of untreated syphilis. *Arch Intern Med* 1964;114:792– 798.
- Silberstein P, Lawrence R, Pryor D, Shnier R. A case of neurosyphilis with florid Jahrsich-Herxheimer reaction. *J Clin Neurosci* 2002;9:689– 690.
- Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:187– 182.
- Soares-Fernandes JP, Ribeiro M, Mare R, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings in a patient with cerebral syphilitic gumma. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:592– 594.
- Stapleton JT, Stamm LV, Bassford PJ. Potential for development of antibiotic resistance in pathogenic treponemes. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 2):S 314-S 317.
- Stoner BP. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007;44:S 130-S 146.
- Zenker PN, Rolfs RT. Treatment of syphilis 1989. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 6):591– 609.