

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Neurosyphilis

Entwicklungsstufe: S1

**Federführend: Prof. Dr. Matthias Klein, München
Prof. Dr. Jörg R. Weber, Klagenfurt**

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e.V.

Die medizinisch wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalles. Leitlinien haben daher weder – im Falle von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Falle ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbeziehung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

Vollständig überarbeitet: Mai 2020

Gültig bis: Mai 2025

Kapitel: Entzündliche und erreggerbedingte Krankheiten

Zitierhinweis

Klein M., Weber J. et al., Neurosyphilis, S1-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

Korrespondenz

matthias.klein@med.uni-muenchen.de
joerg.weber@kabeg.at

Im Internet

www.dgn.org
www.awmf.org

Was gibt es Neues?

In den letzten Jahren kam es zu einer Zunahme der jährlichen Syphilis-Neuerkrankungen in Deutschland. Im Jahr 2018 wurden 7332 Fälle einer Syphilis an das Robert Koch-Institut gemeldet.

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. Personen mit HIV (persons living with HIV (PLWH)) haben ein erhöhtes Risiko für eine Neurosyphilis, einschließlich atypischer oder asymptomatischer Formen.

Bei klinischem Verdacht auf Neurosyphilis empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

- Syphilis-Suchtests im Serum (TPPA, TPHA oder TPLA)
- VDRL (oder PRR) im Serum als Grundlage für eine spätere Verlaufsbeurteilung (siehe unten)
- Liquoruntersuchung mit Bestimmung von Zellzahl, Protein, Laktat und/oder Liquor-Serum-Glukose-Quotient, Bestimmung der Liquorproteine nach Reiber sowie die Bestimmung eines Liquor-Serum-Antikörper-Index für spezifische Antikörper gegen *Treponema pallidum* (ITpA- bzw. TPHA-Liquor-Serum-Antikörper-Index). VDRL im Liquor als Grundlage für eine spätere Verlaufsbeurteilung
- in Abhängigkeit vom klinischen Bild ggf. zerebrales MRT

Diagnostisch wird zwischen (i) wahrscheinlicher und (ii) sicherer Neurosyphilis unterschieden:

Wahrscheinliche Neurosyphilis:

Ein Patient leidet wahrscheinlich an einer Neurosyphilis, wenn mindestens zwei der nachfolgenden Punkte 1–3 UND immer der Punkt 4 gegeben sind:

1. subakuter oder chronisch-progredienter Verlauf einer neurologisch-psychiatrischen Symptomatik mit Phasen von Verschlechterung und Teilremission

2. pathologische Liquorbefunde mit gemischtzelliger oder mononukleärer Pleozytose oder Blut-Liquor-Schrankenstörung oder IgG-dominante Immunreaktion im ZNS
3. günstige Beeinflussung von Krankheitsverlauf und/oder Liquorbefunden (vor allem Pleozytose und Schrankenstörung) durch Antibiotika, die für die Behandlung einer Neurosyphilis empfohlen werden
4. positiver Ausfall des TPHA-(oder TPPA-)Tests und des FTA-Abs-Tests im Serum

Sichere Neurosyphilis:

Ein Patient leidet sicher an einer Neurosyphilis, wenn neben den Kriterien einer wahrscheinlichen Neurosyphilis noch eine lokale treponemenspezifische Antikörperreaktion nachgewiesen werden kann, messbar über den Nachweis einer intrathekalen Produktion von Antikörpern gegen *Treponema pallidum* (ITpA = intrathekal produzierte *Treponema pallidum*-Antikörper bzw. TPHA-Liquor-Serum-Antikörper-Index).

Die Therapie der ersten Wahl besteht in der i.v.-Gabe von Penicillin G in hoher Dosis (4 x 6 Mio., 5 x 5 Mio. oder 3 x 10 Mio. IE pro Tag (entspricht 3–4 Mio. IE alle 4 Stunden) über 14 Tage (mindestens 10 Tage). Alternativ kann auch mit 1 x 2 g/Tag Ceftriaxon intravenös über 14 Tage (mindestens 10 Tage) behandelt werden.

Folgende Parameter sind für die Beurteilung des Therapieansprechens hilfreich:

- klinische Besserung
- Rückgang der Liquorparameter (Pleozytose, Liquorprotein). Eine erneute Liquoruntersuchung sollte ca. 6 Monate nach Therapie erfolgen. Eine Normalisierung der Liquorzellzahl ist bis 2 Jahre nach Therapie zu erwarten.
- In Serum und Liquor kommt es bei erfolgreicher Therapie in der Regel zu einem Abfall des VDRL um 3–4 Titerstufen innerhalb eines Jahres.

Bei Patienten mit positiver Syphilis-Serologie im Serum wird eine Liquoruntersuchung empfohlen, wenn eine der folgenden Konstellationen vorliegt:

- neurologische, psychiatrische, ophthalmologische oder otologische Symptomatik
- bei Vorliegen von mindestens 2 von 4 Punkten: HIV-Infektion plus CD4-Zellzahl ≤ 200 Zellen/ μ l, unbehandelte HIV-Infektion, nachweisbare HI-Viruslast, hoher VDRL $> 1 : 64$ im Serum
- klinische Zeichen für eine gummöse oder kardiovaskuläre Manifestationsform der Tertiärsyphilis
- Rezidiv einer Syphilis trotz leitliniengerechter Behandlung

Der Nachweis des Therapieerfolgs erfolgt über eine klinische Beurteilung und über die Rückbildung der Veränderungen im Liquor. Verlaufsuntersuchungen des Liquors werden 3–6 Monate nach Behandlung empfohlen.

Inhalt

1	Geltungsbereich und Zweck	7
1.1	Ziel	7
1.2	Adressaten/Zielgruppe.....	7
2	Einführung	7
3	Epidemiologie	8
4	Klinische Verlaufsformen	10
4.1	Allgemeines	10
4.2	Neurosyphilis	11
4.2.1	Frühe Neurosyphilis.....	11
4.2.2	Späte Neurosyphilis.....	13
4.2.3	Andere Stadien und atypische Verlaufsformen.....	13
5	Diagnostik	14
5.1	Überblick der Testsysteme bei Syphilis.....	14
5.2	Diagnosestellung bei Neurosyphilis	17
5.3	Vorgehen bei klinischem Verdacht auf Neurosyphilis.....	18
5.4	Vorgehen bei möglicher latenter asymptomatischer Neurosyphilis	19
5.5	Zusatzdiagnostik	21
5.6	Differenzialdiagnostik	21
6	Therapie	22
6.1	Antibiotische Therapie	22
6.2	Therapie von Komplikationen	23
7	Therapiekontrolle	24
8	Prognose	25
9	Meldepflicht	25
10	Tabellen und Abbildungen	26
11	Redaktionskomitee	28
12	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	29
13	Finanzierung der Leitlinie	29
14	Methodik der Leitlinienentwicklung	30
14.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	30
14.2	Literaturrecherche	31
14.3	Verfahren zur Konsensusfindung.....	31
	Literatur	32

1 Geltungsbereich und Zweck

Die aktuelle Leitlinie ist eine Überarbeitung der S1-Leitlinie „Neurosyphilis“ mit der AWMF-Registernummer 030/101 vom 30.9.2012 mit Verlängerung vom 29.10.2015.

1.1 Ziel

Ziel der Leitlinie ist die Zusammenstellung der klinischen Verlaufsformen und diagnostischen Kriterien sowie die Herausgabe einer Empfehlung zu Behandlung und Verlaufskontrolle der verschiedenen Manifestationsformen der Neurosyphilis.

1.2 Adressaten/Zielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an Neurologen, Psychiater, Internisten, Infektiologen und Ärzte, die Patienten mit HIV im stationären und ambulanten Bereich behandeln.

2 Einführung

Die Syphilis wird durch *Treponema pallidum* (Subspezies *pallidum*, im Weiteren *Treponema pallidum* benannt), ein gramnegatives Bakterium aus der Familie der Spirochaetaceae, verursacht. *Treponema pallidum* wird nahezu ausschließlich sexuell übertragen. Mögliche, aber sehr seltene Übertragungswege sind: via Bluttransfusion, Organtransplantation oder vertikal (während der Schwangerschaft, peri- oder postpartal). Bei ca. 1/3 der infizierten Patienten kommt es zu einer Infektion. Bei der Syphilis handelt es sich um eine Infektionskrankheit, die klassisch in mehreren Stadien verläuft (1, 2). Nach einer regionalen Infektion an der Eintrittsstelle (Primärsyphilis) kommt es zu einer chronisch-rezidivierenden Erkrankung (Sekundärsyphilis) mit unterschiedlichen Manifestationsformen, bevor sie nach über einem Jahr in eine mehrere Jahre bis Jahrzehnte andauernde Latenzphase übergeht. Aus der Latenzphase kann sich später eine erneute entzündliche Reaktion gegen die Erreger entwickeln, die durch granulomatöse Reaktionen gekennzeichnet ist (Tertiärsyphilis). Ab welchem Zeitpunkt eine sogenannte Frühsyphilis in eine Latenzphase und damit eine Spätsyphilis übergeht, wird in der Literatur unterschiedlich definiert. Typischerweise wird von einer Frühsyphilis

gesprochen, wenn die Erkrankung sexuell übertragen werden kann. Die WHO definiert eine Frühsyphilis bei Vorliegen von Symptomen über einen Zeitraum von maximal 2 Jahren; europäische Leitlinien, die Leitlinien der CDC (Centers for Disease Control and Prevention) und die AWMF-S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Syphilis“ definieren eine Spätsyphilis ab einer Dauer der Erkrankung von mindestens 1 Jahr (3, 4).

Die Neurosyphilis wurde immer wieder als quartäre Syphilis bezeichnet (5). Neurologische Manifestationsformen können nach der Primärsyphilis in jedem Stadium auftreten. Man unterscheidet die „frühe Neurosyphilis“, die wenige Monate bis Jahre nach Infektion auftritt, von der „späten Neurosyphilis“, die Jahre bis Jahrzehnte nach Infektion auftritt. Im Stadium der Sekundärsyphilis kann sich auch „nur“ ein asymptomatisches entzündliches Liquorsyndrom ohne neurologische Symptome finden (asymptomatische Meningitis). Klinische Hauptmanifestationsformen der „frühen Neurosyphilis“ sind eine symptomatische Meningitis und, meist etwas später, eine meningovaskuläre Neurosyphilis. Zudem kann es zu syphilitischen Gummen kommen. Die „späte Neurosyphilis“ manifestiert sich typischerweise als paralytische Neurosyphilis (Synonyme: progressive Paralyse, Dementia paralytica, general paresis) oder als tabische Neurosyphilis (Synonym: Tabes dorsalis). Zudem finden sich atypische Verlaufsformen, die sich keiner klassischen Manifestationsform der Neurosyphilis zuordnen lassen.

3 Epidemiologie

Weltweit erkranken ca. 5,6 Millionen Patienten jährlich an Syphilis, vor allem in Afrika (6).

In Deutschland war die Inzidenz der Syphilis, gemessen an den Meldedaten des RKI, über viele Jahre rückläufig und erreichte Ende der 90er Jahre den bisher niedrigsten Stand mit 1,4 gemeldeten Fällen pro 100.000 Einwohner in Deutschland (7). Seit 2010 stieg die Zahl der Neuinfektionen allerdings kontinuierlich wieder an. Im Jahr 2017 wurden 7.676 Syphilis-Fälle und im Jahr 2018 7.332 Fälle an das RKI gemeldet (Vergleich: im Jahr 2009 lagen 2.716 Meldungen einer Syphilis-Erkrankung vor). Damit lag die Syphilis-Inzidenz im Jahr 2018 in Deutschland bei 8,8 Fällen pro 100.000 Einwohner (8, 9). Die Inzidenz der Syphilis ist in den Bundesländern sehr unterschiedlich. Die

höchsten Inzidenzen fanden sich in Ballungsgebieten wie in Nordrhein-Westfalen, Hamburg und Berlin. Neben Hamburg und Berlin wurden auch in den Städten Köln, München, Trier, Frankfurt, Mannheim, Düsseldorf und Stuttgart Inzidenzen von mehr als 20 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr verzeichnet.

Besonders gefährdet sind Männer und insbesondere Männer, die Sex mit Männern haben (MSM). Diese Risikogruppe machten im Jahr 2018 85 % der Fälle aus. Der Anteil der gemeldeten Syphilis-Fälle, die sich auf Frauen bezog, lag bei 6,1 % (9). Die Anzahl der Syphilis-Fälle bei Frauen zeigte (anders als bei Männern) im Jahr 2017 im Vergleich zu den Vorjahren keinen signifikanten Anstieg.

Bei 46 % aller Syphilis-Meldungen von MSM wurde eine Ko-Infektion mit HIV gemeldet, dieser Anteil lag bei einem wahrscheinlichen heterosexuellen Infektionsweg mit 6,7 % deutlich niedriger (9). Dies liegt zum einen wahrscheinlich am sexuellen Risikoverhalten der Betroffenen. Zudem kann es aber im Rahmen einer Syphilis-Infektion bei HIV-infizierten Patienten zu einer zusätzlichen Abnahme der CD4-Zellzahl und damit einem Anstieg der Viruslast kommen, was wiederum mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einhergeht, eine HIV-Infektion weiterzugeben (10). Dieser Mechanismus spielt allerdings bei effektiv antiretroviral behandelten Patienten eher keine Rolle. Eine HIV-Erkrankung scheint die Entstehung einer Neurosyphilis zu begünstigen: HIV-positive Patienten mit Früh- oder Spätsyphilis zeigten eine erhöhte Rate einer Neurosyphilis im Vergleich zu Syphilis-Patienten ohne HIV (1,2% vs. 0,7%) (11). Insgesamt scheint vor allem das Risiko früher Manifestationsformen einer Neurosyphilis bei HIV-positiven Patienten erhöht zu sein (12, 13). Andere gemeldete Ko-Infektionen bei Diagnosestellung einer Syphilis waren in Deutschland (im Jahr 2017) Chlamydien, Gonokokken, Hepatitis B und Hepatitis C mit jedoch deutlich niedrigeren Inzidenzen von 0,4–7% (in Abhängigkeit vom Erreger und den verschiedenen Risikogruppen) (14).

Bei 28,8% der Patienten handelte es sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung um ein Primärstadium der Syphilis, bei 16,2% lag ein Sekundärstadium vor, bei 2,0% ein Tertiärstadium und bei 22,5% eine Erkrankung in der Latenzphase (keine Angabe des Erkrankungsstadiums bei 29,9% der gemeldeten Fälle) (14).

4 Klinische Verlaufsformen

4.1 Allgemeines

Im frühen Stadium der Syphilis, der **Primärsyphilis**, kommt es ca. 10 Tage bis 3 Monate nach Infektion zu einer derben Induration an der Eintrittspforte des Erregers. Daraus entsteht im Verlauf ein schmerzloses Ulkus (Primäraffekt, Ulkus durum, harter Schanker) mit einer regionalen Lymphadenopathie.

Betroffen sind beim Mann meist die Glans penis und der Sulcus coronarius, bei der Frau die Labien. In Abhängigkeit der ausgeübten Sexualpraktiken finden sich auch extragenitale Primäraffekte. 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 im Serum nachweisbar. Nach ca. 4–6 Wochen kommt es zu einer Spontanheilung des Primäraffekts. Bei 60–70% aller Patienten bleibt der Primäraffekt die einzige Manifestation der Syphilis (15).

In der Phase der hämatogenen und lymphogenen Erregeraussaat spricht man von der **Sekundärsyphilis**. Die Symptome sind vielfältig, es kann zu Fieber, Müdigkeit, Kopf-, Gelenk- oder Muskelschmerzen kommen (2, 16). Fast immer findet sich eine harte Schwellung vieler Lymphknoten. Zudem finden sich unterschiedliche Exantheme und Enantheme (Syphilide), typisch ist ein erst stammbetontes masernähnliches Exanthem mit palmoplantarer Beteiligung ohne Juckreiz. Im Bereich des Kopfhaars kann es zu Haarausfall (Alopecia specifica areolaris) kommen. Syphilide können sich auch in der Mundhöhle, auf der Hohlhand, der Fußsohle und in intertriginösen Arealen bilden. In dieser Phase können nahezu alle Organe betroffen sein; auch eine Mitbeteiligung des ZNS ist in dieser frühen Phase nicht selten (16). Untersuchungen erbrachten mithilfe eines sogenannten Rabbit-Inokulations-Tests (RIT) einen Erregernachweis im Liquor bei 30% der Untersuchten im Sekundärstadium der Frühsyphilis; eine (zumeist symptomlose) Liquorpleozytose fand man in diesem Stadium bei 40% der Untersuchten (17). Da im natürlichen Verlauf der Syphilis nur 5–10% der Erkrankten Jahre bis Jahrzehnte später eine Neurosyphilis entwickeln (18), ist offensichtlich eine spontane „Ausheilung“ im ZNS möglich bzw. es kommt zum Teil zu keiner Reaktivierung. Nachgewiesen ist, dass sich bei Ko-Infektion mit HIV häufiger eine Neurosyphilis entwickelt und hier diese spontane Erregerelimination eingeschränkt zu sein scheint (19). Die Symptome des Sekundärstadiums bilden sich etwa nach 3–12 Wochen wieder zurück.

In einer späten Phase (**Tertiärphase**), viele Jahre nach Infektion, finden sich tuberöse Hautveränderungen, ulzerierende granulomatöse Veränderungen unterschiedlicher Organe (sogenannte Gummen) und kardiovaskuläre Veränderungen (Mesaortitis luetica, Aneurysmen). Im Tertiärstadium erreicht man auch durch hoch dosierte Antibiotikagaben zumeist nur Defektheilungen; denn einerseits bildet sich der über längere Zeiträume entstandene Entzündungsprozess nur langsam zurück, andererseits kommt es bei Patienten mit paralytischer und auch mit meningovaskulärer Neurosyphilis zu kleinfleckigen Demyelinisierungsherden und senilen Plaques (18, 20, 21).

4.2 Neurosyphilis

Die klinische Symptomatik bei Neurosyphilis kann variieren (siehe Tabelle 1). Je nach Zeitpunkt der Manifestation wird eine „**frühe Neurosyphilis**“ von einer „**späten Neurosyphilis**“ unterschieden. Zur frühen Neurosyphilis zählen vor allem die syphilitische Meningitis und die meningovaskuläre Neurosyphilis (wobei diese auch viele Jahre nach Infektion auftreten kann und deshalb nicht selten auch zur „späten Neurosyphilis“ gezählt wird). Klassische Verlaufsformen der späten Neurosyphilis sind die tabische Neurosyphilis, die paralytische Neurosyphilis sowie das Auftreten von syphilitischen Gummen.

4.2.1 Frühe Neurosyphilis

4.2.1.1 Syphilitische Meningitis

Die syphilitische Meningitis manifestiert sich als „frühe Neurosyphilis“ im Stadium der Sekundärsyphilis meist innerhalb des ersten Jahres nach Infektion, selten viele Jahre später. Die syphilitische Meningitis ist durch Kopfschmerz, Meningismus, Übelkeit/Erbrechen sowie Hirnnervenläsionen (fakultativ N. VIII, VII und III) gekennzeichnet; auch der N. opticus kann betroffen sein. Zudem kann es zu polyradikulären Symptomen und vaskulären Hirnstammsyndromen kommen.

Okuläre (posteriore Uveitis oder Panuveitis) und otologische (Hörverlust, vestibuläre Ausfälle) Syphilis-Manifestationen sind zwar in jedem Stadium möglich, finden sich aber gehäuft bei Patienten mit meningovaskulärer Neurosyphilis (22). Okuläre Manifestationen scheinen besonders bei HIV-positiven Personen und asymptomatischer Neurosyphilis häufig zu sein (23).

4.2.1.2 Meningovaskuläre Neurosyphilis

Bei der meningovaskulären Neurosyphilis (Syphilis cerebrospinalis) handelt es sich um eine Verlaufsform mit vaskulitischer und meningitischer Manifestation. Die meningovaskuläre Syphilis wird je nach Autor zur „frühen Neurosyphilis“ oder zur „späten Neurosyphilis“ gezählt, denn sie kann sowohl einige Monate nach Infektion wie auch Jahre nach Infektion auftreten. Mittlerweile gehört sie zu den häufigsten Manifestationen der Neurosyphilis. Das Risiko für Schlaganfälle ist bei einer vaskulären Syphilis-Manifestation erhöht. Die Symptomatik einer vaskulitischen Komponente ist klinisch breit gefächert (Hutchinson: „the great imitator“), es finden sich je nach Lokalisation Zeichen einer Ischämie mit Mono- oder Hemiparesen, Gesichtsfeldausfällen, Hirnstammläsionen, Schwindel, Hörverlust, spinalen Syndromen, symptomatischer Epilepsie und hirnorganischen Psychosyndromen. Zugrunde liegt zumeist eine obliterierende Endarteriitis mit gehäuftem Befall der mittelgroßen Gefäße an der Hirnbasis, nämlich A. cerebri media und Äste der A. basilaris, wobei als Ursache für Infarkte bei Syphilis auch embolische Infarkte z.B. im Rahmen einer syphilitischen Aortitis eine Rolle spielen können (24, 25). Bei jungen, vor allem männlichen Patienten mit Schlaganfällen ohne vaskuläres Risikoprofil sollte an eine Neurosyphilis gedacht werden. Die meningitische Komponente äußert sich in Kopfschmerzen, Hirnnervenläsionen, Optikusschädigung und selten Hydrozephalus.

4.2.1.3 Syphilitische Gummen

Syphilitische Gummen sind umschriebene raumfordernde Granulome, die selten angetroffen werden. Sie entwickeln sich ausgehend von den Meningen an der Hirnkonvexität (26–28). Je nach Lokalisation sind sie klinisch stumm oder verursachen fokale neurologische Defizite, Hydrozephalus oder epileptische Anfälle. Bei polytopem Auftreten spricht man von einer gummösen Neurosyphilis. Wie die meningovaskuläre Syphilis können syphilitische Gummen auch in einem späten Stadium der Neurosyphilis auftreten.

4.2.2 Späte Neurosyphilis

4.2.2.1 Tabische Neurosyphilis

Bei der tabischen Neurosyphilis (Tabes dorsalis) handelt es sich um eine chronisch-progrediente dorsale Radikuloganglionitis mit Reflexverlust an den unteren Extremitäten, Pallanästhesie, Pupillenstörungen (reflektorische Pupillenstarre, Argyll-Robertson-Zeichen), Gangataxie, Überstreckbarkeit der Knie- und Hüftgelenke, Miktionsstörungen infolge einer deafferenzierten Blase und einer Optikusschädigung. Die Patienten klagen vor allem über in die Beine oder das Abdomen biltzartig einschießende („lanzinierende“) Schmerzen (sogenannte tabische Krisen).

4.2.2.2 Paralytische Neurosyphilis

Die 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 sowie ein Marasmus (29).

4.2.3 Andere Stadien und atypische Verlaufsformen

4.2.3.3 Asymptomatische Neurosyphilis

Von einer asymptomatischen Neurosyphilis spricht man, wenn eine positive Syphilis-Serologie, eine lymphozytäre Pleozytose und Liquorproteinерhöhung und/oder ein positiver VDRL-Test im Liquor cerebrospinalis, aber keine klinischen Symptome vorliegen (2).

4.2.3.4 Unklassifizierbare Neurosyphilis

Bereits vor vielen Jahren wurden Fälle einer Neurosyphilis publiziert, die nicht als syphilitische Meningitis, meningovaskuläre Neurosyphilis, tabische Neurosyphilis, paralytische Neurosyphilis oder syphilitische Gummen eingeordnet werden konnten (30). Solche Fälle wurden als „modifizierte Neurosyphilis“, „formes frustes“ oder auch „Lues liquorpositiva tarda“

bezeichnet. In der aktuelleren Literatur finden sich unter anderem Fälle einer Temporallappenenzephalitis, die einer HSV-1-Infektion oder einer limbischen Enzephalitis ähnelten (31–33). Klinische Hauptmanifestation sind kognitive Defizite sowie epileptische Anfälle. Zudem können scheinbar auch andere Strukturen wie der Thalamus, der Parietallappen und auch der Okzipitallappen betroffen sein. Letztlich scheint es sich am ehesten um ein Mischbild aus verschiedenen klassischen Verlaufsformen, wie z.B. der meningovaskulären Neurosyphilis und der paralytischen Neurosyphilis, zu handeln.

5 Diagnostik

5.1 Überblick der Testsysteme bei Syphilis

Zur Diagnosestellung einer Syphilis stehen prinzipiell mehrere Testsysteme zur Verfügung. Prinzipiell unterscheidet man Methoden des direkten und indirekten Erregernachweises.

Ein *direkter Erregernachweis* kann durch die Dunkelfeldmikroskopie und mittels PCR erfolgen. Beide Verfahren sind allerdings aufgrund der niedrigen Erregerdichte im Liquor bei Neurosyphilis meist wenig bis gar nicht hilfreich. Der Einsatz einer PCR zum Nachweis von *Treponema pallidum* aus Liquor zur Diagnosestellung bzw. zum Diagnoseausschluss einer Neurosyphilis kann aufgrund einer in einer Metaanalyse und in einer aktuellen Studie an 40 Patienten mit Neurosyphilis ermittelten zu niedrigen Sensitivität (31,7–63,7%) und einer nicht ausreichenden Spezifität (39,9–98%) derzeit nicht empfohlen werden (34, 35).

Für den *indirekten Erregernachweis* stehen serologische Tests zur Verfügung. Dabei unterscheidet man zwischen (i) nicht treponemenspezifischen Antikörpertests und (ii) *Treponema-pallidum*-spezifischen Antikörpertests. Zu den (i) nicht treponemenspezifischen Antikörpertests zählen der Veneral-Disease-Research-Laboratory-Test (VDRL-Test) und der Rapid-Plasma-Reagin-Test (RPR-Test). Beide Tests weisen Antikörper gegen Cardiolipin nach, das nicht nur in der Zellwand von Treponemen, sondern auch in Mitochondrien menschlicher, tierischer und pflanzlicher Zellen vorhanden ist. Bei Syphilis gilt ein positiver Cardiolipin-Antikörperbefund als wichtiger Marker für die Entzündungsaktivität der Erkrankung, ist aber wenig spezifisch. Bei (ii) *Treponema-pallidum*-spezifischen Antikörpertests werden Antikörper gegen

Treponema pallidum mit unterschiedlichen Methoden nachgewiesen, allerdings sind Kreuzreaktionen mit verschiedenen Treponemen und anderen Spirochäten (vor allem Borrelien) möglich. Zur Verfügung stehen der *Treponema pallidum*-Partikelagglutinationstest (TPPA), der *Treponema pallidum*-Hämagglutinationstest (TPHA), der *Treponema pallidum*-Latexagglutinationstest (TPLA), der Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (FTA-Abs-Test) sowie der Nachweis von gegen *Treponema pallidum* gerichteten IgG- und/oder IgM-Antikörpern mittels ELISA oder Western Blot. In frühen Phasen der Syphilis wird vor allen anderen Tests der Nachweis von IgM-Antikörpern positiv.

Der FTA-Abs-Test ist ein indirekter Immunfluoreszenztest und erfasst simultan IgG- und IgM-Antikörper und wird ungefähr ab der dritten Woche nach Infektion positiv. Die Spezifität beträgt ca. 94,5–98,6%, die Sensitivität bei Frühsyphilis 82–90%, bei den folgenden Krankheitsstadien 96–100% (36). Falsch positive Resultate werden vor allem bei Patienten mit hohen Borrelien-Antikörper-Titern und bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes oder anderen Autoimmunerkrankungen infolge atypischer unspezifischer Fluoreszenzmuster durch DNS-Antikörper beobachtet. In den USA wird der FTA-Abs-Test in seiner Funktion als Bestätigungstest nicht mehr als Goldstandard empfohlen, da der TPPA in allen Stadien der Syphilis vergleichbar sensitiv und spezifisch ist. Bei dem 19S-IgM-Fluoreszenz-Treponema-Antikörpertest (19S-IgM-FTA- oder 19S-IgM-FTA-Abs-Test) handelt es sich um einen Test, bei dem die IgG-Fraktion der Probe zunächst abgetrennt wird (22). Hintergrund ist, dass andernfalls falsch positive Ergebnisse (z.B. durch Rheumafaktoren) oder falsch negative Befunde (infolge der Blockierung des Antigens durch IgG-Antikörper gleicher Erregerspezifität) möglich sind. Die Abtrennung der IgG-Fraktion erfolgt in der Praxis meist durch Vorinkubation der Probe mit Anti-IgG-Serum (RF-Absorbens). Bei positivem Befund im Screening-Ansatz folgt eine Quantifizierung der Befunde mittels Titerbestimmung. Die Spezifität beträgt fast 100% (36). Die Sensitivität ist in allen Infektionsstadien hoch und anderen Nachweisverfahren zum IgM-Antikörpernachweis vergleichbar oder sogar überlegen. Ein positiver treponemenspezifischer IgM-Antikörpernachweis bei einem bisher nicht gegen Lues behandelten Patienten spricht generell für eine behandlungsbedürftige Infektion.

Die Sensitivität eines positiven *Treponema pallidum*-spezifischen Antikörpertests ist generell hoch, allerdings sagt ein positiver Test wenig über die Krankheitsaktivität aus, da Antikörper auch nach adäquat behandelten oder spontan ausgeheilten Syphilis-Erkrankungen lebenslang persistieren können (sogenannte Seronarbe).

Vor allem bei der Neurosyphilis liegt die Schwierigkeit der Diagnosestellung in der diagnostischen Unschärfe der klassischen Tests. Im angelsächsischen Raum werden als Diagnosekriterium für eine (aktive) Neurosyphilis ein reaktiver Liquor-VDRL-Test zusammen mit einer erhöhten Liquorleukozytenzahl

(> 5 Zellen/ μ l) und ein erhöhten Liquorprotein (> 40 mg/dl) als Ausdruck einer Blut-Liquor-Schrankenstörung herangezogen (37). Die Spezifität des VDRL im Liquor ist hoch, vor allem in späten Stadien einer Neurosyphilis, und wird bis 100% angegeben (22). Der Liquor-VDRL-Test weist jedoch je nach Verlaufsform eine Sensitivität von lediglich 30–85,7% auf (38–40), ein negativer Liquor-VDRL-Test schließt die Diagnose einer Neurosyphilis also nicht aus.

Dahingegen ist die Sensitivität eines positiven Liquor-Serum-TPPA-Index relativ hoch (41). Ein solcher eignet sich aber nicht als Aktivitätsparameter; auch bei durchgemachten (abgelaufenen, abgeheilten) Infektionen findet sich im Verlauf ein erhöhter TPHA- bzw. TPPA- bzw. TPPA-Antikörper-Index im Liquor über Jahre oder sogar Jahrzehnte und der TPHA bzw. TPPA kann bei Patienten mit Borreliose falsch positiv ausfallen.

Ein interessanter neuer Liquormarker bei Patienten mit Neurosyphilis scheint das Chemokin CXCL13 zu sein, das bei Patienten mit Neurosyphilis signifikant erhöht ist (42–44). Allerdings scheinen nicht bei allen Patienten mit Neurosyphilis erhöhte CXCL13-Werte vorzuliegen, auch fand sich kein Hinweis auf Unterschiede in der Höhe der Liquor-CXCL13-Spiegel bei Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer Neurosyphilis (42). Inwieweit CXCL13 für eine differenzialdiagnostische Abgrenzung einer Neurosyphilis zu anderen Erkrankungen hilfreich sein könnte, bleibt abzuwarten, da einschränkend auch bei anderen B-Zell-vermittelten ZNS-Erkrankungen (wie regelhaft bei Neuroborreliose und ZNS-Lymphom) erhöhte Liquor-CXCL13-Spiegel auftreten (45). Zudem könnte CXCL13 für die Beurteilung eines Therapieeffekts ein hilfreicher Parameter sein, da es im Liquor nach erfolgreicher Behandlung rasch abfällt (42). Eine Empfehlung für die Bestimmung von CXCL13 im Liquor

bei Neurosyphilis kann derzeit aufgrund fehlender größerer Studien nicht gegeben werden.

5.2 Diagnosestellung bei Neurosyphilis

Wegen der diagnostischen Unschärfe der nicht treponemenspezifischen Antikörpertests wurden im deutschsprachigen Raum modifizierte Diagnosekriterien für die Neurosyphilis gewählt. Prinzipiell wird die Diagnose einer Neurosyphilis aus einer Kombination von (i) klinischen Befunden, (ii) Liquorparametern und (iii) dem Nachweis einer intrathekalen Antikörpersynthese gegen Treponemen gestellt. Man unterscheidet eine wahrscheinliche von einer sicheren Neurosyphilis.

Wahrscheinliche Neurosyphilis:

Ein Patient leidet unter einer wahrscheinlichen Neurosyphilis, wenn mindestens zwei der nachfolgenden Punkte 1–3 UND immer der Punkt 4 gegeben sind (46):

1. subakuter oder chronisch-progredienter Verlauf einer neurologisch-psychiatrischen Symptomatik mit Phasen von Verschlechterung und Teilremission
2. pathologische Liquorbefunde mit gemischtzelliger oder mononukleärer Pleozytose oder Blut-Liquor-Schrankenstörung oder IgG-dominante Immunreaktion im ZNS (siehe auch „Leitlinie Lumbalpunktion und Liquordiagnostik“ (47))
3. günstige Beeinflussung von Krankheitsverlauf und/oder Liquorbefunden (vor allem Pleozytose und Schrankenstörung) durch Antibiotika, die für die Behandlung einer Neurosyphilis empfohlen werden
4. positiver Ausfall des TPHA- (oder TPPA-)Tests und des FTA-Abs-Tests im Serum

Sichere Neurosyphilis:

Ein Patient leidet sicher an einer Neurosyphilis, wenn neben den Kriterien einer wahrscheinlichen Neurosyphilis noch eine lokale treponemenspezifische Antikörperreaktion nachgewiesen werden kann, messbar über den Nachweis einer intrathekalen Produktion von Antikörpern gegen *Treponema pallidum* (ITpA = intrathekal produzierte *Treponema pallidum*-Antikörper bzw. TPHA-

Liquor-Serum-Antikörper-Index). Wenn gleichzeitig noch der VDRL-Test im Liquor positiv ist, ist die Diagnose bestätigt. Einschränkend ist aber festzuhalten, dass die Sensitivität des VDRL (sowohl im Serum wie auch im Liquor) gering und bei Patienten mit relevanter Neurosyphilis nicht selten negativ ist (vor allem in späteren Stadien (22)).

5.3 Vorgehen bei klinischem Verdacht auf Neurosyphilis

Bei klinischem Verdacht auf Neurosyphilis sollte zunächst ein Syphilis-Suchtest im Serum durchgeführt werden (Abbildung 1). Dazu eignen sich ein TPPA, TPHA oder TPLA. Positive Befunde sollten mittels FTA-Abs-Test oder Antikörnernachweis mittels ELISA bestätigt werden. Der Nachweis von IgM-Antikörpern kann in späten Stadien einer Neurosyphilis negativ sein. Ein positiver Antikörnernachweis im Serum erlaubt allein noch keine Diagnosesicherung, da im Fall einer früher durchgemachten Syphilis die Antikörper ein Leben lang persistieren können. Im Fall eines positiven Treponema-pallidum-spezifischen Antikörnernachweises wird in Bezug auf das Vorliegen einer möglichen Neurosyphilis als nächster wichtiger Untersuchungsschritt die Untersuchung des Liquors durchgeführt. Hauptparameter im Liquor sind die Bestimmung von Zellzahl, Protein, Laktat und/oder Liquor-Serum-Glukose-Quotient, Bestimmung der Liquorproteine nach Reiber (Albumin-Quotient, IgG-, IgA- und IgM-Quotient) sowie die Bestimmung eines Liquor-Serum-IgG-Index für spezifische Antikörper gegen Treponema pallidum (ITpA- bzw. TPHA-Liquor-Serum-Antikörper-Index).

Typischerweise finden sich bei Neurosyphilis eine Zellzahlerhöhung sowie eine Blut-Liquor-Schrankenstörung (Abbildung 1), die sich in erhöhten Liquorprotein-Werten niederschlägt. Bei Liquoruntersuchung von 110 Patienten mit symptomatischer Neurosyphilis und 154 Patienten mit asymptomatischer Neurosyphilis fand sich eine Zellzahlerhöhung bei 82,7% und 81,2% der Patienten, das Liquorprotein war bei 68,1% und 28,6% der Patienten erhöht (48). Im Fall einer gleichzeitig vorliegenden HIV-Infektion fand sich unter n = 92 Patienten nur bei 58,7% eine Pleozytose, das Protein im Liquor war bei 53,3% der Patienten erhöht (23). Gleichzeitig ist die Signifikanz geringer Zellzahlerhöhungen im Liquor von Patienten mit HIV bezüglich der Diagnosestellung einer Neurosyphilis eingeschränkt, da es auch allein im Rahmen der HIV-Infektion zu geringen Pleozytosen kommen kann (2). Die Veränderungen im Liquor sind abhängig von der Manifestationsform der

Neurosyphilis. Bei meningitischer Neurosyphilis findet sich häufig eine Erhöhung der Zellzahl, während dies in späteren Stadien nicht regelhaft der Fall zu sein scheint (23). Bei meningovaskulärer Neurosyphilis ist vor allem das Liquorprotein erhöht (23). Ein erhöhtes Gesamtprotein im Liquor ist ein unspezifischer Parameter. Besser, wenngleich ebenfalls wenig spezifisch, sollte man das Vorliegen einer Blut-Liquor-Schrankenstörung (Beurteilung nach Reiber) bei der Beurteilung der Aktivität der Erkrankung berücksichtigen (47).

Der Nachweis einer intrathekalen Antikörperproduktion trägt zur Sicherung der Diagnose einer Neurosyphilis bei (Abbildung 1). Zudem zeigten aktuelle Untersuchungen hohe Sensitivitäten und Spezifitäten für Liquor-TPHA- und Liquor-TPPA-Titer von $\geq 1 : 640$ (41, 49).

Findet sich eine intrathekale Antikörperproduktion ohne sonstige Liquorveränderungen (Zellzahl- oder Proteinerhöhung im Liquor), ist es häufig unklar, ob es sich um eine Titererhöhung im Rahmen einer Seronarbe (bei abgelaufener oder behandelter Neurosyphilis) oder Ausdruck einer relevanten Infektion handelt. Im Fall eines positiven Liquor-VDRL-Tests sollte eine Behandlung wie bei gesicherter Neurosyphilis durchgeführt werden (2). Ebenso sollte eine Behandlung erwogen werden, wenn bei positiver intrathekaler Antikörperproduktion (ITpA) ohne weitere Aktivitätsparameter (Zellzahlerhöhung, Proteinerhöhung oder positiver Liquor-VDRL) die klinische Symptomatik nicht anderweitig zu erklären ist und wenn bei dem Patienten bisher noch nie eine gegen eine Neurosyphilis gerichtete antibiotische Therapie durchgeführt worden ist.

Im Fall einer Behandlungsindikation für eine Neurosyphilis (Abbildung 1) soll auch immer die Bestimmung von IgM und VDRL im Serum und im Liquor als Basis für eine spätere Verlaufsbeurteilung erfolgen.

5.4 Vorgehen bei möglicher latenter asymptomatischer Neurosyphilis

Eine relevante Frage lautet, ob bei Patienten mit einer positiven treponemenspezifischen Seroreaktion immer auch eine Liquordiagnostik erfolgen sollte, um eine latente asymptomatische Neurosyphilis sicher auszuschließen. Bei folgenden Konstellationen ist im Fall einer positiven treponemenspezifischen Seroreaktion eine Liquordiagnostik indiziert:

- neurologische (z.B. epileptische Anfälle, fokale neurologische Defizite), psychiatrische (z.B. Wesensveränderungen), ophthalmologische (z.B. Papillitis, Uveitis) oder otologische (z.B. Hörstörung) Symptomatik
- klinische Zeichen für eine gummöse oder kardiovaskuläre Manifestationsform der Tertiärsyphilis.

Patienten mit HIV haben ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer latenten asymptomatischen Neurosyphilis, insbesondere wenn keine antiretrovirale Therapie erfolgt und die HI-Viruslast hoch ist (50, 51). Zudem ist die CD4-Zellzahl bei HIV-Patienten mit latenter asymptomatischer Neurosyphilis erniedrigt (50). In einer Studie von Wang et al. lag die CD4-Zellzahl bei den meisten Patienten mit latenter asymptomatischer Neurosyphilis bei $< 200/\mu\text{l}$ (23). Bei Patienten mit nachgewiesener Syphilis/HIV-Ko-Infektion sollte deshalb im Fall einer positiven treponemenspezifischen Seroreaktion zusätzlich eine Liquoruntersuchung erwogen werden, wenn eine fortgeschrittene Immundefizienz (Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$) vorliegt (46). Pragmatisch können folgende Kriterien für die Indikation einer LP als Richtlinie herangezogen werden (LP bei Vorliegen von mindestens 2 von 4):

Bei Patienten mit nachgewiesener Syphilis/HIV-Ko-Infektion wird zusätzlich eine Liquoruntersuchung empfohlen, wenn folgende Kriterien (mindestens 2) erfüllt sind:

- CD4-Zellzahl ≤ 200 Zellen/ μl
- unbehandelte HIV-Infektion
- nachweisbare HI-Viruslast
- hoher VDRL-Titer von $> 1:64$.

Insbesondere bei Patienten mit HIV kann die Bewertung der Liquorparameter bei asymptomatischen Patienten Schwierigkeiten bereiten, da eine leichte Pleozytose oder Schrankenstörung schon allein aufgrund der HIV-Infektion vorliegen kann. Im Fall einer positiven treponemenspezifischen intrathekalen Antikörperproduktion und positivem VDRL-Titer im Liquor soll eine Behandlung durchgeführt werden. Falls im Vorfeld eine Syphilis-Behandlung durchgeführt worden ist, sollte die Bewertung eines positiven Liquor-VDRL-Titers vom Titerverlauf (im Vergleich zu früheren Punktionen) abhängig gemacht werden. Bei asymptomatischen HIV-positiven Patienten mit positiver treponemenspezifischer intrathekaler Antikörperproduktion, aber negativem VDRL im Liquor kann eine Therapie gegen Neurosyphilis erwogen werden,

wenn bisher noch keine Behandlung gegen eine Syphilis durchgeführt worden war. Eine breite differenzialdiagnostische Einordnung einer gegebenenfalls vorliegenden Liquorpleozytose ist in solchen Fällen essenziell.

5.5 Zusatzdiagnostik

Bei Patienten mit dringendem V. a. Neurosyphilis ist eine zerebrale Bildgebung zu empfehlen, Mittel der Wahl ist das MRT. Hier können sich Zeichen einer Vaskulitis, einer Ischämie, eines Hydrozephalus sowie Gummen finden. Zudem können möglicherweise andere Differenzialdiagnosen oder Ko-Morbiditäten erkannt werden. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik kommen weitere diagnostische Verfahren zum Einsatz. Dazu zählen EEG, spinales MRT, transkranielle Dopplersonographie zum Nachweis einer Vaskulopathie, Nativ-Röntgen wie auch ophthalmologische, otologische und neurourologische Zusatzdiagnostik.

Grundsätzlich sollte bei allen Patienten mit einer neu diagnostizierten Syphilis ein STD (sexually transmitted diseases)-Screening – bei bisher HIV-Negativen oder Personen mit unklarem HIV-Status einschließlich HIV-Test – erfolgen.

5.6 Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnostik richtet sich nach den Krankheitsstadien. Im Sekundärstadium sind „aseptische“ Meningitiden anderer Ätiologie auszuschließen. Ko-Infektionen von Syphilis und HIV sind wegen überlappender Risikogruppen von zunehmender Bedeutung. Bei Hirnnervenläsionen ist an Komplikationen durch Herpesvirusinfektionen (Herpes simplex, Varizella zoster, Cytomegalie-, Epstein-Barr-Virus) oder -reaktivierungen zu denken (Diagnostik: Liquor-PCR; erregerspezifische intrathekale Antikörpersynthese). Bei V. a. meningovaskuläre Neurosyphilis ist differenzialdiagnostisch an eine septisch-embolische Herdenzephalitis (Endokarditis ausschließen!), eine Zostervaskulitis, eine Borrelienvaskulitis, Vaskulitiden bei Mykoplasmen, Neurotuberkulose sowie Vaskulitiden bei Autoimmunkrankheiten zu denken. Bei V. a. progressive Paralyse sollten differenzialdiagnostisch alle chronischen Enzephal(omyel)itiden einschließlich Multipler Sklerose sowie Demenzprozesse inklusive infektiöser Genesen einer Demenz (PML = progressive multifokale Leukenzephalopathie; CMV-Enzephalitis, zerebraler Morbus Whipple) in Betracht gezogen werden. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen der Tabes dorsalis sind eine funikuläre

Myelose bei B12-Avitaminose und die „Pseudotabes“ diabetica, uraemica, porphyrica und alcoholica.

6 Therapie

6.1 Antibiotische Therapie

Eine antibiotische Therapie von Patienten mit Neurosyphilis ist in allen Stadien indiziert.

Die **Therapie der ersten Wahl** bei Neurosyphilis ist Penicillin G intravenös verabreicht mit 4 x 6 Mio. IE pro Tag, 5 x 5 Mio. IE pro Tag oder 3 x 10 Mio. IE pro Tag (entspricht 3–4 Mio. IE alle 4 Stunden) über 14 Tage (mindestens 10 Tage) (2, 37, 46, 52, 53). Dieses Schema wird bei symptomatischer und asymptomatischer Neurosyphilis sowie bei allen Formen der Syphilis mit HIV-Ko-Infektion angewendet. Da unter der Gabe von hochdosiertem Penicillin G eine erhöhte Rate von epileptischen Anfällen beobachtet wurde (54), sollte im Fall von vorher aufgetretenen epileptischen Anfällen oder epilepsietypischen Potenzialen im EEG eine begleitende antikonvulsive Therapie erfolgen.

Ein **alternatives Therapieschema** für Patienten mit vermutetem oder gesichertem syphilitischem ZNS-Befall stellt die tägliche intravenöse Verabfolgung von 2 g Ceftriaxon pro Tag (entspricht 2 g alle 24 Stunden) über 14 Tage dar (37, 55). Für einen möglichen Benefit durch die Gabe einer Initialdosis von 4 g, wie in früheren Versionen der Leitlinie empfohlen, gibt es nach Ansicht der Autoren keine hinreichende Evidenz.

Als Therapiealternative kann eine Behandlung mit Doxycyclin (2 x 200 mg pro Tag (entspricht 200 mg alle 12 Stunden) für 28 Tage) erwogen werden. Hintergrund sind die Wirksamkeit und Empfehlung einer Doxycyclin-Therapie bei systemischen Verlaufsformen einer Syphilis (2, 52), einer ausreichenden Penetration von Doxycyclin in den Liquor bei einer Dosierung von 2 x 200 mg pro Tag (56) sowie mehrere Fallberichte über positive Behandlungserfolge mit Doxycyclin bei Neurosyphilis (56–58). Aufgrund fehlender randomisierter Studien gibt es allerdings keine Empfehlung der CDC oder der Europäischen Leitlinie für die Behandlung der Neurosyphilis mit Doxycyclin (2, 37). Tetracykline sind bei Schwangerschaft und Kindern bis zu 8 Jahren wegen Gelbfärbung der Zähne kontraindiziert.

6.2 Therapie von Komplikationen

Eine wichtige Komplikation einer Neurosyphilis-Behandlung ist das Auftreten einer sogenannten Jarisch-Herxheimer-Reaktion. An eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion 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. Eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion ist im Sekundärstadium der Frühsyphilis häufig, bei Neurosyphilis aber nur in 1–2% der Fälle zu beobachten. Betroffene Patienten sollen kardiovaskulär überwacht und symptomatisch mit nicht steroidal Antiphlogistika behandelt werden (2). Die Antibiotikagabe darf nicht unterbrochen werden. Obgleich immer wieder in Kasuistiken diskutiert, gibt es keine Studien, die die adjuvante Gabe von Steroiden bei der Behandlung einer Neurosyphilis oder der Behandlung einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion stützen würden (59, 60).

Epileptische Anfälle werden auch bei Neurosyphilis-Patienten entsprechend den Leitlinien für die antikonvulsive Therapie behandelt. Lanzinierende Schmerzen sind als neuropathische Schmerzen zumeist refraktär gegenüber üblichen Analgetika, deshalb bieten sich Therapieversuche mit Gabapentin oder Pregabalin, bei fehlender Wirkung in Einzelfällen auch mit Carbamazepin oder Oxcarbazepin an. Zudem soll bei Persistenz der Beschwerden eine Therapie mit einem trizyklischen Antidepressivum oder Duloxetin erwogen werden (siehe auch Leitlinie „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ der DGN (61)). Bei Auftreten eines Hydrozephalus soll eine Shunt-Implantation erwogen werden. Bei psychotischen Episoden und Verwirrtheitssyndromen kommen in erster Wahl Anxiolytika und/oder Neuroleptika infrage, wobei die Neigung zu epileptischen Anfällen, namentlich bei der paralytischen Neurosyphilis, beachtet werden soll. Die Verwendung von Kortikosteroiden (während der Antibiotikagabe) zum Beispiel bei meningovaskulärer Syphilis muss als experimentell betrachtet werden, da Daten über deren Therapieeffekt bei Neurosyphilis fehlen. Auch liegen keine Daten zum Einsatz von Aspirin bei meningovaskulärer Syphilis vor.

7 Therapiekontrolle

Der Therapieerfolg einer Behandlung bei Neurosyphilis wird vor allem durch das klinische Ansprechen und anhand der Veränderungen des Liquors bewertet. Eine Verlaufsuntersuchung sollte bei gutem klinischem Ansprechen auf die Therapie ca. 3–6 Monate nach Behandlung erfolgen, zu diesem Zeitpunkt ist ein Rückgang der Zellzahl und des Liquorproteins zu erwarten (62). Im Anschluss sollte eine Kontrolle der Liquorveränderungen alle 6 Monate erfolgen, bis sich die Liquorzellzahl normalisiert hat (was meist spätestens 2 Jahre nach erfolgreicher Therapie der Fall ist).

Für die Verlaufsbeurteilung kann weiterhin eine rückläufige IgM-Antikörperkinetik im Serum innerhalb von 6–12 Monaten hilfreich sein. Ein Verschwinden der treponemenspezifischen IgM-Antikörper 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. Auch wird innerhalb des ersten Jahres oftmals ein Titerabfall des Liquor-VDRL um 3–4 Verdünnungsstufen beobachtet, sollte der VDRL nach Behandlung negativ sein, gilt dies als beweisend für einen Therapieerfolg (62). Bei Reinfektionen bzw. langem Zeitintervall zwischen Infektion und Therapiebeginn können Lipoidantikörper jedoch auch länger nachweisbar bleiben, sollten aber bei effizienter Therapie dennoch abfallen. TPPA- und FTA-Abs-Test sind ebenso wie der ITpA-Index für die Therapiekontrolle ungeeignet, da sie meist lebenslang positiv bleiben.

Im Falle eines fehlenden Rückgangs einer Liquorzellzahl-Erhöhung innerhalb von 6 Monaten oder bei weiterhin erhöhten Liquorzellzahlen 2 Jahre nach Behandlung oder im Falle eines signifikanten (Wieder-)Anstiegs eines nicht treponemalen Tests um den Faktor 4 sollte eine erneute antibiotische Therapie erwogen werden. Bei Patienten mit gleichzeitiger HIV-Infektion bilden sich die Liquorveränderungen langsamer zurück (62). Bei isoliert persistierend erhöhter Zellzahl trotz adäquater Therapie sollte zudem das Vorliegen einer alternativen Erkrankung überprüft werden.

8 Prognose

Die Prognose der Neurosyphilis hat sich in den letzten Jahrzehnten aufgrund der raschen und suffizienten Antibiotikabehandlung deutlich verbessert. Während im Jahr 1968 in den USA 586 Patienten an einer Syphilis verstarben, wurden zwischen 1998 und 2015 noch 24 bis 46 Todesfälle einer Syphilis pro Jahr gemeldet (63). Bei Patienten mit Neurosyphilis kommt es häufig zu residuellen neurologischen Symptomen. In einer retrospektiven Untersuchung von 142 Patienten mit Neurosyphilis fanden sich Folgeschäden bei 41,8% der Patienten, respektive kognitive Defizite (28,8%) wie Gedächtnisstörungen (10,1%), Zeichen der Schädigung des 1. Motoneurons (18,6%), Anfälle und Ataxie (je 16,9%), Hirnnervenpareesen (15,2%), Sehstörungen (11,8%) und Gehstörungen, eine Aphasie sowie eine Hemiparese/Hemiplegie (je 6,7%) (64).

9 Meldepflicht

Meldepflicht: In Deutschland ist die Meldepflicht seit 2001 durch das IfSG (Infektionsschutzgesetz) geregelt. Laborleiter, in deren Verantwortungsbereich eine akute TP-Infektion oder eine zuvor nicht erkannte, noch aktive Infektion in einem späteren Stadium festgestellt wird, sind auf der Grundlage des § 7 (3) IfSG zu einer nicht namentlichen Meldung direkt an das Robert Koch-Institut verpflichtet. Eine Unterscheidung zwischen wahrscheinlicher und gesicherter Neurosyphilis besteht bezüglich der Meldung nicht. 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 demografische Angaben, Angaben zum klinischen Erscheinungsbild und zu dem wahrscheinlichen Übertragungsweg zu unterstützen.

In Österreich unterliegt die Syphilis einer beschränkten Meldepflicht nach dem Geschlechtskrankheitengesetz. Erkrankungen sind nur zu melden, wenn eine Weiterverbreitung zu befürchten ist, z.B., wenn sich ein Erkrankter der Behandlung entzieht.

In der Schweiz muss vom Arzt oder dem Laborleiter innerhalb einer Woche die bestätigte Diagnose an den kantonsärztlichen Dienst gemeldet werden. Es erfolgt gegebenenfalls die Einholung einer Ergänzungsmeldung. Die

Anleitungen und Meldeformulare sind auf der Homepage des Bundesamts für Gesundheit abrufbar (www.bag.admin.ch/k_m_meldesystem).

10 Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1 (46): Wichtige Verlaufsformen einer Neurosyphilis

Syphilitische Meningitis	Meningovaskuläre Neurosyphilis	Progressive Paralyse	Tabes dorsalis	Sonstige Formen der Neurosyphilis
Kopfschmerzen	Hemisyndrome (apoplektiform oder schleichender Verlauf), Hemianopsie	Hirnorganisches Psychosyndrom	Beineigenreflexe abgeschwächt oder erloschen	Spastische Spinalparalyse
Hirnnervendiparesen	Hirnorganisches Psychosyndrom, Verwirrheitssyndrom	Sprech- und Sprachstörungen	Vibrationsempfinden gestört, untere Extremität	Amyotrophie
Meningismus	Diffuse Stammhirnsyndrome mit Hirnnervstörungen (Nn. III, V, VI, VII und VIII)	Wesensänderung und/oder psychotische Episoden	Pupillenstörung (vor allem reflektorische Pupillenstarre)	Zerebrale Fokalsymptome durch raumfordernde Gummien
Übelkeit/ Erbrechen	Hirnnervenausfälle (HN V, VII, VIII)	Dyssynergie	Gangataxie	Zervikale Myelopathie
	Isolierte Okulomotorius-Parese	Abnorme Pupillenreaktionen	Lageempfinden gestört	Optikusneuritis
	Akuter Hörverlust	Epilepsie	Blasenstörungen	Polyradikulitis
	Passagere Seh- oder Hörstörungen	Chronische Kopfschmerzen	Augenmuskeldiparesen	
	Akute Vertigo mit oder ohne zerebelläre Symptome	Gestörtes Tiefenempfinden	Lanzinierende Schmerzen	
	Disseminierte, vorzugsweise spinale Symptomatik	Gangunsicherheit im Dunkeln	Überstreckbare Gelenke (Knie, Hüfte)	
	Epileptische Anfälle (zumeist fokal)	Reflexanomalien, pathologische Reflexe	Thorakale Hyperpathie	
	Subakute meningitische Symptome	Schwindel	Distale Parästhesien	

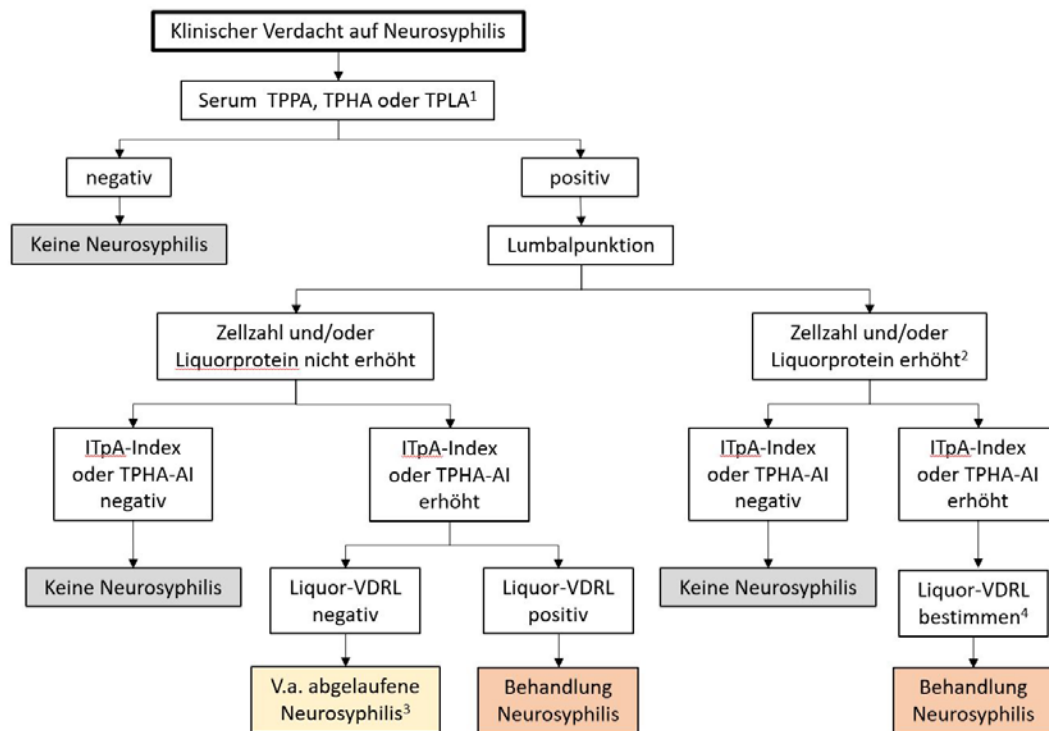


Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Neurosyphilis

(1) Eine Bestätigung positiver Suchtests mittels Bestätigungstest wird empfohlen (siehe Text).
 (2) Bei Patienten mit HIV kann eine gering erhöhte Liquorzellzahl auch durch die HIV-Infektion bedingt sein. (3) Bei persistierendem Verdacht auf eine relevante Neurosyphilis-Infektion sollte eine Behandlung erwogen werden. (4) Bestimmung des VDRL im Liquor als Basis für Verlaufsuntersuchungen. Für Details siehe Text. TPPA = Treponema-pallidum-Partikelagglutinationstest, TPHA = Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest, TPLA = Treponema-pallidum-Latexagglutinationstest, ITpA = intrathekale Treponema-pallidum-Antikörper, AI = Antikörperindex, VDRL = Venereal Disease Research Laboratory