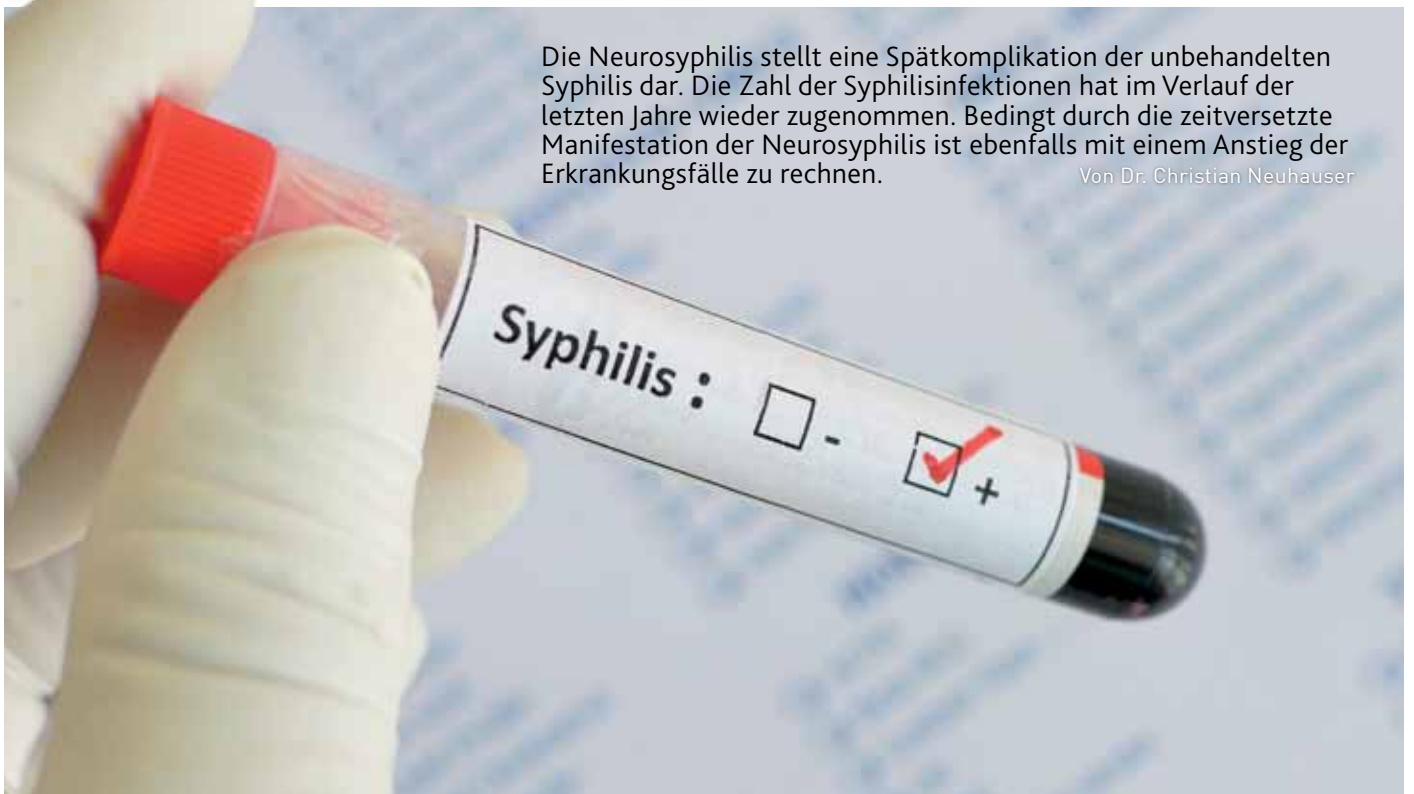


# Rückkehr einer vergessenen geglaubten Erkrankung



Die Neurosyphilis stellt eine Spätkomplikation der unbehandelten Syphilis dar. Die Zahl der Syphilisinfektionen hat im Verlauf der letzten Jahre wieder zugenommen. Bedingt durch die zeitversetzte Manifestation der Neurosyphilis ist ebenfalls mit einem Anstieg der Erkrankungsfälle zu rechnen.

Von Dr. Christian Neuhauser

**I** Die Tatsache, dass Syphilisinfektionen und andere STIs („sexually transmitted infections“) gerade im großstädtischen Bereich im Verlauf der letzten Jahre immer mehr zugenommen haben, hat sich mittlerweile weit herumgesprochen. Die Neurosyphilis wird jedoch immer noch zu wenig als mögliches ätiologisches Moment in der Differentialdiagnose neuropsychiatrisch auffälliger Patienten berücksichtigt.

Diese Erkrankung stellte bis zum Aufkommen der Antibiotikatherapie eine häufige Spätkomplikation der Syphilis dar – Ende des 19. Jahrhunderts sollen in Europa bis zu 45 Prozent aller in „Nervenheilanstalten“ hospitalisierten, männlichen Patienten an „progressiver Paralyse“ gelitten haben. Die klinischen Manifestationsformen der (Neuro-) Syphilis sind mannigfaltig, daher wird sie auch mit Beinamen wie „Chamäleon“ oder „the great imitator“ versehen. Die Neurosyphilis galt noch vor wenigen Jahren als „historische“ Erkrankung, daher sind viele Kollegen heutzutage nicht mehr mit dem variantenreichen Erscheinungsbild der Erkrankung vertraut.

## Definition

Die Syphilis wird durch *Treponema pallidum*, ein gramnegatives, spiralgewundenes Bakterium aus der Familie der Spirochäten hervorgerufen. Sie ist eine in mehreren Stadien verlaufende systemische Erkrankung (Tabelle 1: Stadien der Syphilisinfektion). Die Neurosyphilis äußert sich durch verschiedene Manifestationsformen. Von einer asymptomatischen Neurosyphilis spricht man definitivonsgemäß dann, wenn zwar eine positive Syphilisserologie, eine lymphozytäre Pleozytose und Liquorproteinерhöhung und/oder ein positiver VDRL-Test im Liquor cerebrospinalis vorliegen, aber keine neuropsychiatrischen Symptome festzumachen sind.

## Epidemiologie

Die Inzidenz der Syphilis hat sich in den letzten Jahren wieder stabilisiert. 2011 waren in Österreich 450 Luesfälle gemeldet worden, was einer Inzidenz von 5,3 pro 100.000 Einwohner entspricht. 1990 betrug diese lediglich 1,1 pro 100.000 und war zuvor über Jahrzehnte auf niedri-

Tabelle 1

## Stadien der Syphilisinfektion

- Primärstadium (Syphilis I): regionale Infektion – syphilitischer Primäraffekt (Ulcus durum)
- Sekundärstadium (Syphilis II): hämatogene Aussaat – Exantheme, generalisierte Lymphknotenschwellung,luetischer Haarverlust ...
- Tertiärstadium (Spätsyphilis): Befall eines oder mehrerer Organe - Gummen, kardiovaskuläre Syphilis, Neurosyphilis ...

gem Niveau stabil gewesen. In den westeuropäischen Staaten stieg die Inzidenz der Syphilis ab Mitte der 90er-Jahre deutlich an. Anfangs war dies migrationsbedingt durch Zuwanderung aus dem Osten vor allem bei heterosexuellen Personen zu verzeichnen, nunmehr sind von den akuten Infektionen insbesondere MSM („men having sex with men“) betroffen. Insbesondere in der Gruppe der HIV-positiven homosexuellen Männer ist nach wie vor ein Anstieg der Syphilis-Inzidenz zu beobachten. Umgekehrt stellt das Auftreten von ulzerierenden Läsionen im Genitalbereich einen zusätzlichen Risikofaktor für das Auftreten einer HIV-Infektion dar.

Großstädte sind stärker betroffen als kleinstädtische und ländliche Regionen, Migranten und sozial schwächere Schichten scheinen 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 gemäß den vorliegenden Daten mit zeitlichem Versatz parallel zur Zahl der Neuinfektionen. In Österreich unterliegt die Syphilis einer sogenannten „beschränkten Meldepflicht“, das bedeutet, dass Erkrankungen nur dann zu melden sind, wenn eine Weiterverbreitung, z.B. durch Verweigerung einer Behandlung, zu befürchten ist.

### Spontanverlauf einer Syphilisinfektion

Die Übertragung des Syphiliserregers erfolgt überwiegend durch Sexualkontakte. Bei etwa einem Drittel der Exponierten kommt es tatsächlich zu einer Infektion, die sich mit einem Primäraffekt (Ulcus durum) und einer regionären Lymphknoten-Schwellung (Bubo) nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 21 Tagen manifestiert. Eine Serokonversion findet 14 bis 21 Tage nach Infektion statt. Die Prädispositionsstelle ist bei Männern speziell die Glans penis und der Sulcus coronarius, bei Frauen die Labia majora et minora sowie die Klitoris. Bei zehn bis 40 Prozent der Patienten im Primärstadium heilt die Krankheit auch ohne spezielle Therapie aus.

Im anderen Fall stellt sich vier bis 16 Wochen nach Erscheinen des Ulcus durum die Sekundärsyphilis als Zeichen der Generalisierung durch hämatogene und lymphogene Aussaat ein. Hier kommt es typischer Weise neben generalisierter Lymphknotenschwellung zu Hautreaktionen (z.B. Exantheme, lokalisierte Papeln,luetischer Haarverlust), ferner kann es auch in dieser Phase der Erkrankung bereits zu einer Mitreaktion des ZNS kommen. Die Symptome des Sekundärstadiums sind insgesamt sehr variabel und bilden sich nach etwa nach drei bis zwölf Wochen zurück. Bei 25 Prozent der Erkrankten kommt es bei ausbleibender Behandlung in den folgenden zwölf Monaten zu einem Rezidiv.

Die Spätlatenz ist definiert als die Zeitspanne nach der Abheilung der Manifestationen der Sekundärsyphilis bis

zum Auftreten der Tertiärsyphilis bzw. Ausheilung der Erkrankung.

Das Tertiärstadium der Syphilis tritt vier bis 40 Jahre nach dem Primäraffekt bei 25 Prozent der unbehandelten Patienten auf und ist durch die späte Organmanifestation gekennzeichnet. Sie äußert sich bei fünf bis zehn Prozent der Erkrankten als Neurosyphilis, andere mögliche Verlaufsformen sind die kardiovaskuläre (z.B. Aneurysma der Aorta ascendens) oder die gummöse Syphilis. In diesem Stadium der Erkrankung kommt es auf Grund der Organdestruktion auch durch hochdosierte Antibiotikagabe zu meist nur mehr zu einer Defektheilung.

### Klinik der Neurosyphilis

Diese variiert entsprechend dem vorliegenden Krankheitsstadium. Im Sekundärstadium kommt es bei 25 bis 60 Prozent aller Patienten zum Übertritt von Treponemen in den Liquorraum. Mögliche Erscheinungsformen sind Meningitis, Polyradikulitis und selten vaskuläre Hirnstammsyndrome.

Im Tertiärstadium finden sich die meningovaskuläre Neurosyphilis, die Tabes dorsalis, die progressive Paralyse und die syphilitischen Gummen als mögliche Manifestationsformen.

Festzuhalten ist aber, dass bei etwa 30 Prozent der Patienten mit Neurosyphilis keinerlei neurologische oder psychiatrische Symptome auftreten, die Diagnose ...

## Prominente Syphilis-Patienten

Vor Einführung der Therapie mit Penicillin galt die Syphilis als „Geißel der Menschheit“. Nicht zuletzt auf Grund ihres Übertragungsweges war die Erkrankung einerseits tabuisiert, aber auch legendenumrankt. An der Geschlechtskrankheit soll eine unübersehbare Anzahl berühmter Persönlichkeiten gelitten haben. Der Autor Heinrich Heine (1796–1856), die Philosophen Friedrich Nietzsche (1844–1900) und Arthur Schopenhauer (1788–1809), die Schriftsteller E.T.A. Hoffmann (1776–1822) und Guy de Maupassant (1850–1893), die Maler Albrecht Dürer (1471–1528) und Paul Gauguin (1848–1903). Auch den Musiker Franz Schubert (1797–1821) soll die Krankheit gezeichnet haben. Die Liste der Berühmtheiten, die an Syphilis erkrankt gewesen sein sollen, lässt sich nahezu endlos fortsetzen. Nur wenig ist hier medizinhistorisch bewiesen, vieles scheint der blühenden Phantasie der Um- und Nachwelt zu entstammen.

## Julius Wagner-Jauregg und die Malariatherapie



Bereits 1883 war dem als besonders ehrgeizig beschriebenen Nervenarzt Julius Wagner-Jauregg die verblüffende Wirkung von Fieberanfällen auf Patienten mit progressiver Paralyse aufgefallen. Auf der Suche nach einer „steuerbaren“ Infektionskrankung stieß er schließlich auf die „Malariaimpfung“, für die er 1927 den Nobelpreis als bislang erster und einziger

Psychiater erhielt. Bis zum Beginn der Antibiotikatherapie der Lues mit Penicillin war die „Fiebertherapie“ Standard in der Behandlung von Paralytikern. Der Erfolg dieser Therapie beruhte auf der Tatsache, dass *Treponema pallidum* Temperaturen von über 41 °C nicht überlebt. Die Risiken und Nebenwirkungen dieser Therapie waren nicht unerheblich, sie wurden einer tertiären Syphilis jedoch in jedem Fall vorgezogen. Als revolutionär an Wagner-Jaureggs Entdeckung gilt auch der Umstand, dass erstmal in der Geschichte der Psychiatrie eine „Geisteskrankheit“ eindeutig auf eine somatische Ursache zurückgeführt werden konnte.

Tabelle 2

## Diagnosekriterien Neurosyphilis

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

1. chronisch-progredienter Verlauf einer neuropsychiatrischen Symptomatik mit Phasen von Verschlechterung und Teilremission
2. pathologische Liquorbefunde mit gemischtzelliger oder mononukleärer Pleozytose ( $>4c/\mu l$ ), Blut-Liquor-Schrankenstörung (Gesamtprotein  $>500\text{mg/dl}$  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-Test im Serum

Tabelle 3

## Diagnostisches Procedere beim Verdachtsfall

- Anamnese und neurologischer Status
- Syphilisserologie (TPPA- oder TPHA-Test, FTA-Abs-Test), Lipoproteinreaktionen (VDRL-Test oder Kardiolipin-KBR), Suche nach treponemenspezifischen IgM-Antikörpern im Serum (19S-IgM-FTA-Abs-Test, TP-IgM-ELISA, IgM-Westernblot)
- Liquordiagnostik: Zellzahl, Gesamtprotein, Laktat, Albumin-, IgG- und IgM-Quotient, Index für spezifische Antikörper (z.B. ITpA-Index oder TPHA-AI)

Tabelle 4

## Indikationen für Liquordiagnostik bei positiven treponemenspezifischen Seroreaktionen

- neurologische, psychiatrische, ophthalmologische oder otologische Symptomatik
- HIV-Infektion plus latente Syphilis
- klinische Zeichen für eine gummöse oder kardiovaskuläre Manifestationsform der Tertiärsyphilis
- Therapiekontrolle
- Verdacht auf Therapieversagen oder Rezidiv

Tabelle 5

## Differentialdiagnosen nach Krankheitsstadien

### A. Sekundärstadium

- atypische Meningitiden (Borrelien, HIV-Enzephalopathie, toxisch-medikamentös)
- Virus-Infektionen (HSV, VZV, Epstein-Barr, Varizella-Zoster)

### B. Tertiärstadium

- meningovaskuläre Neurosyphilis: Borellien-Vaskulitis, septisch-embolische Herdenzephalitis, Zoster-Vaskulitis, Vaskulitiden bei Autoimmunerkrankungen ...
- progressive Paralyse: alle chronischen Enzephalitisverläufe einschließlich Multiple Sklerose sowie dementielle Prozesse ...
- Tabes dorsalis: funikuläre Spinalerkrankung bei B12-Avitaminose, „Pseudotabes“ diabetica, urämica und alcoholica ...

Tabelle 6

## Kriterien für eine erfolgreiche Behandlung

- Rückgang der Liquorpleozytose innerhalb mehrerer Wochen
- Normalisierung der Blut-Liquor-Schranke innerhalb weniger Monate
- rückläufige IgM-Antikörperkinetik im Serum innerhalb von 6–12 Monaten
- rückläufige Lipoidantikörperkinetik (VDRL, Kardiolipin-KBR)

wird hier rein aufgrund der Liquordiagnostik gestellt (asymptomatische Neurosyphilis).

Insgesamt finden sich bei symptomatischen Patienten sehr heterogene neuropsychiatrische Beschwerden, beginnend bei neuropathischen Schmerzen, über Ataxien, Kopfschmerzen, Vertigo, Hörverlusten, Wesensveränderungen und andere psychiatrische Manifestationsformen wie affektiven Störungen oder Manien. In einer psychopathologischen Perspektive sind bei der Neurosyphilis alle möglichen Prägnanztypen akuter oder chronischer organischer Psychosynndrome anzutreffen. In diesem Zusammenhang ist das „Gesetz der Noxenunspezifität organischer Psychosynndrome“ nach Bonhoeffer zu erwähnen. Einerseits können verschiedene Hirnkrankheiten (primäre Affektion des Gehirns) bzw. unterschiedliche Körperkrankheiten, die das Gehirn mit betreffen (sekundäre Affektion des Gehirns) zu gleichen, in psychopathologischer Hinsicht nicht differenzierbaren Psychosyndromen führen. Andererseits kommen bei ein und derselben somatischen Grundkrankheit alle möglichen Typen organischer Psychosynndrome vor.

**Meningovaskuläre Neurosyphilis:** Die meningitische Variante zeichnet sich durch Kopfschmerzen, Hirnnervenläsionen, Optikussschädigung und selten durch Ausbildung eines Hydrozephalus aus.

Die vaskulitische Variante zeigt eine breit gefächerte Klinik mit Mono- oder Hemiparesen, Hirnstammläsionen und hirnorganischen Psychosyndromen. Ätiologisch liegt häufig eine obliterierende Endarteriitis mit Befall der mittelgroßen Gefäße an der Hirnbasis zugrunde.

**Tabes dorsalis:** Die „Rückenmarksschwindsucht“ entspricht klinisch-neurologisch einer chronisch progredienten dorsalen Radikuloganglionitis. Die Syndromatik ist pathognomisch mit Reflexverlust an den unteren Extremitäten, Pallanästhesie, Pupillenstörung (Argyll-Robertson-Zeichen) und Gangatxie. Die Patienten klagen ferner über einschießende neuropathische Schmerzen („lanzierende Schmerzen“).

**Progressive Paralyse:** Diese stellt eine chronisch-progrediente Enzephalitis dar. Typische Symptome sind zunehmende kognitive Defizite, psychotische Episoden, epileptische Anfälle und schließlich schwere Demenz und vollkommener körperlicher Verfall.

**Syphilitische Gummien:** Diese umschriebenen, raumfordernden Granulome können je nach Lokalisation klinisch stumm bleiben oder aber eine entsprechende Herdsymptomatik verursachen.

### Diagnostik und Differentialdiagnostik

Die Diagnostik der Neurosyphilis basiert auf der Zusammenschau von klinischen Befunden, serologischen Testergebnissen und der Liquoranalyse (Tabelle 2: Diagnosekriterien Neurosyphilis). Eine ausgezeichnete Zusammenfassung des diagnostischen Procedere findet sich in der S1-Leitlinie „Neurosyphilis“ der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)). Das Serumscreening auf Syphilis mit treponemenspezifischen Antikörpertests (z.B. Treponema-pallidum-Partikel-Agglutinationstest (TPPA)) ist das Mittel der Wahl zum Aufdecken einer Tertiärsyphilis und gibt vor allem beim asymptomatischen

Patienten im Stadium der Spätlatenz einen wesentlichen Hinweis auf eine stattgehabte Infektion. Bei Patienten mit positiver Syphilisserologie muss zunächst die Anamnese klären, ob eine sogenannte „Seronarbe“ vorliegt, also ein Zustand nach einer suffizient behandelten Syphilis, oder ob eine unbehandelte spätlatente Syphilis vorliegt. Ein Patient leidet sicher an einer Neurosyphilis, wenn eine lokale treponemenspezifische Antikörperreaktion, messbar über einen spezifischen Antikörperindex (z.B. ITpA-Test), vorliegt (Formel: ITpA-Index). Das diagnostische Prozedere bei Verdacht auf Neurosyphilis sollte bestimmten Vorgaben folgen (Tabelle 3: diagnostisches Prozedere beim Verdachtsfall auf Neurosyphilis). Auch die diagnostische Lumbalpunktion im Zusammenhang mit der Abklärung bzw. der Therapieevaluation der Neurosyphilis sollte einem genauen Algorithmus folgen (Tabelle 4: Indikationen für Liquordiagnostik bei positiven treponemenspezifischen Seroreaktionen).

Je nach klinischer Symptomatik kommen auch andere ergänzende diagnostische Verfahren wie MRT, EEG, elektrophysiologische, ophthalmologische oder otologische Untersuchungen zur Anwendung.

Die Differentialdiagnostik richtet sich nach den Krankheitsstadien (Tabelle 5: Differentialdiagnosen der Neurosyphilis).

## Therapie

Die Antibiotika-Therapie der ersten Wahl bei Neurosyphilis ist Penicillin G in kristalloider Lösung intravenös verabreicht mit 18–24 Mio.IE/d über zehn bis 14 Tage. Es sind alle vier Stunden insgesamt sechs Einzeldosen mit 3–4 Mio.IE zu applizieren bzw. kann auch eine kontinuierliche Infusion gegeben werden. Anschließend werden 7,2 Mio. IE Benzathin-Penicillin intramuskulär, aufgeteilt auf drei Einzeldosen mit je 2,4 Mio.IE in wöchentlichem Abstand, verabreicht.

Alternativ kann Ceftriaxon 2 g (Initialdosis 4 g) intravenös einmal täglich über zehn bis 14 Tage gegeben werden. Als Therapie der dritten Wahl steht die orale Gabe von Doxycyclin (2x200mg pro Tag) über insgesamt 28 Tage zur Verfügung.

Klinische und serologische Kontrollen sollten nach einem Monat, drei, sechs, zwölf und nach 24 Monaten erfolgen. Eine erneute Behandlung ist erforderlich, wenn sechs Monate nach der Therapie kein Absinken, beziehungsweise 24 Monate nach der Therapie keine Normalisierung der Zellzahl im Liquor eingetreten ist. Der Behandlungserfolg syphilitischer ZNS-Komplikationen lässt sich an verschiedenen Kriterien festmachen (Tabelle 6: Kriterien für eine erfolgreiche Behandlung der Neurosyphilis).

Die „lanzierenden Schmerzen“ bei der Tabes dorsalis stellen neuropathische Schmerzen dar und sind demnach in der Regel mit herkömmlichen Analgetika nicht suffizient behandelbar. Therapieversuche mit Carbamazepin, Ga-

## Syphilis und die Entdeckung der „neuen Welt“



Dass die Ausbreitung der Syphilis in Europa erst nach der Entdeckung Amerikas 1493 mit der Rückkehr der Mannschaften des Christoph Kolumbus begann („Neue-Welt-Theorie“), ist medizinhistorisch umstritten. Martin Alonzo Pinzon, Kommandant eines der drei Schiffe des Christoph Kolumbus, soll nach seiner Rückkehr nach Europa allerdings tatsächlich an Syphilis erkrankt gewesen sein. Analysen von Skeletten aus präkolumbianischer Zeit in England, in Griechenland und der Türkei zeigen deutliche Spuren der Syphiliserkrankung.

Vermutlich haben schon die Wikinger einige Jahrhunderte vor Kolumbus Nordamerika erreicht und von dort eventuell erste Syphiliserkrankungen „importiert“. Möglicherweise wurde aber durch die spanischen Seefahrer tatsächlich ein in Europa unbekannter, besonders virulenter Stamm von *Treponema pallidum* eingeschleppt. Belegt ist, dass sich 1495 von Neapel ausgehend, erstmals eine Epidemie in verheerender Weise über weite Teile Europas ausbreitete. Ob diese durch die Mutation eines genuinen Erregers („Alte-Welt-Theorie“) oder durch

einen Erreger aus dem karibischen Raum verursacht wurden, wird letztlich ungeklärt bleiben.

Der Begriff „Syphilis“ wurde durch den italienischen Arzt Giralomo Fracastoro (1484–1553) um 1530 in seinem Lehrgedicht „Syphilis oder die gallische Krankheit“ geprägt. Hier wird der Hirte Syphilus auf Grund seines lasterhaften Lebens mit der Krankheit bestraft. Über mehrere Jahrhunderte folgten häufig im Gefolge großer Kriege weitere, katastrophale Epidemien. In vielerlei Hinsicht erinnern die ersten Syphilisepidemien an die Ausbreitung der HIV-Infektion in der 1980er Jahren.

bapentin oder Pregabalin bieten sich an. Psychotische Episoden können entsprechend mit Neuroleptika und/oder Anxiolytika behandelt werden.

## Fazit

Das Sekundärstadium der Syphilis zeigt eine ausgeprägte klinische Variabilität. Aufgrund der mannigfaltigen Manifestationsformen der Neurosyphilis sollte diese vermehrt in differentialdiagnostische Überlegungen einfließen. Für die Diagnose der Neurosyphilis sind die Zusammenschau von Klinik, serologischen Befunden und Liquordiagnostik unabdingbar. Das routinemäßige serologische Screening bei neuropsychiatrisch auffälligen Patienten stellt einen unverzichtbaren Teil der Abklärung dar. Therapie der ersten Wahl ist die intravenöse Gabe von hochdosiertem Penicillin G über einen ausreichend langen Zeitraum.

**Dr. Christian Neuhauser**  
Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus  
St. Pölten,  
E-Mail: christian.neuhauser@stpoelten.lknoe.at

## ITpA-Index-Formel

Mit Hilfe des ITpA-Index wird die *Treponema-pallidum*-spezifische intrathekale Antikörperproduktion berechnet. Die zur Berechnung verwendeten TPPA- und IgG-Werte müssen am selben Tag bestimmt werden.

$$\text{ITpA-Index} = (\text{TPPA-Titer}_{\text{Liquor}} \cdot \text{Gesamt-IgG}_{\text{Liquor}}) \times (\text{Gesamt-IgG}_{\text{Serum}} : \text{TPPA-Titer}_{\text{Serum}})$$