

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Neurosyphilis

Entwicklungsstufe: S1

**Federführend: Prof. Dr. Matthias Klein, München
Prof. Dr. Matthias Maschke, Trier**

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie (DGN)**

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 und Ärztinnen 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 und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall 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 der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnummer: 6.0

Vollständig überarbeitet: 16. März 2026

Gültig bis: 15. März 2031

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

Zitierhinweis

Klein M., Maschke M. et al., Neurosyphilis, S1-Leitlinie, 2026,

in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.),

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

Matthias.Klein@med.uni-muenchen.de

M.Maschke@bbtgruppe.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin (DGNI)
- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche STI-Gesellschaft – Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit (DSTIG)
- Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Redaktionskomitee

- Prof. Dr. Matthias Klein, Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der LMU München, Mandat der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Prof. Dr. Matthias Maschke, Neurologie und Neurophysiologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, Mandat der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Prof. Dr. Klemens Angstwurm, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinik Regensburg, Mandat der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin (DGNI)
- Prof. Dr. Stefan Esser, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen, Mandat der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG)
- Dr. Juliane Fazio, MVZ Labor Krone, Bad Salzuflen
- PD Dr. Kathrin Hahn, Neurologische Klinik, Charité Berlin
- Prof. Dr. Simone Scheithauer, Institut für Hygiene & Infektiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Mandat der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
- Dr. Anja Potthoff, Katholisches Klinikum Bochum, Mandat für die Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)

- Dr. Lara Chilver-Stainer, Inselspital Bern, Schweiz, Mandat der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)
- Prof. Dr. Jörg R. Weber, Neurologische Klinik, Klinikum Klagenfurt, Österreich, Mandat der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- PD Dr. Ricardo Niklas Werner, M.Sc., Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Berlin, Mandat der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)
- Prof. Dr. Brigitte Wildemann, Neurologische Universitätsklinik Heidelberg, Mandat der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN)

Federführend

- Prof. Dr. Matthias Klein, Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der LMU München, Mandat der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Prof. Dr. Matthias Maschke, Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, Campus Trier der Universitätsmedizin Mainz

Redaktioneller Hinweis

In dieser Leitlinie werden die häufig vorkommenden Personenbezeichnungen Patientinnen/Patienten mit Pat. abgekürzt. Dies hat nur redaktionelle Gründe zugunsten besserer Lesbarkeit, beinhaltet keine Wertung und meint grundsätzlich alle Geschlechter.

Was gibt es Neues?

- Weltweit erkranken laut WHO ca. 7,1 Millionen Pat. jährlich an Syphilis, vor allem in Afrika. In Deutschland erkrankten im Jahr 2024 insgesamt 9519 Pat. an Syphilis, das entspricht einer Inzidenz von 11,2 Fällen/100.000 Einwohner.
- Der bisher häufig durchgeführte Syphilis-Suchtest (TPPA) im Serum steht nicht mehr zur Verfügung. Als Alternativen stehen polyvalente Suchtests zum Nachweis spezifischer Antikörper wie Chemilumineszenz-Immunoassays (CIA) und Enzym-Immunoassays (EIA) zur Verfügung.
- Die Bestimmung der CXCL13-Konzentration im Liquor kann für die Diagnosesicherung bei V. a. Neurosyphilis hilfreich sein. Zudem eignet sich die CXCL13-Konzentration im Liquor als Parameter zur Einschätzung eines Therapieansprechens.
- Bei ophthalmologischer oder otologischer Syphilis kann auf eine Untersuchung des Liquors in Abwesenheit anderer neurologischer oder psychiatrischer Symptome verzichtet werden, da die Therapie bei ophthalmologischer oder otologischer Syphilis der Therapie einer Neurosyphilis entspricht.
- Eine generelle Liquoruntersuchung bei HIV-Pat. mit erhöhtem Risiko für eine Neurosyphilis (Details siehe Text), aber ohne Vorliegen einer neurologischen Symptomatik wird nicht mehr empfohlen.
- Eine routinemäßige Liquoruntersuchung zur Verlaufskontrolle einer behandelten Neurosyphilis wird nicht mehr empfohlen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Der Verdacht auf Neurosyphilis ergibt sich aus dem gleichzeitigen Vorliegen von (i) neurologischen und/oder psychiatrischen Symptomen und (ii) einer positiven Syphilis-Serologie und/oder einer gleichzeitig oder anamnestisch früher diagnostizierten sexuell übertragenen Erkrankung.
- Personen mit HIV (persons living with HIV (PLWH)) haben ein erhöhtes Risiko für eine Neurosyphilis, einschließlich atypischer oder asymptomatischer Formen.
- Bei positiver Syphilis-Serologie und neurologischen oder psychiatrischen Symptomen **soll** eine Liquoruntersuchung ergänzt werden.
- Diagnostisch wird zwischen (A) wahrscheinlicher und (B) sicherer Neurosyphilis unterschieden:

(A) Wahrscheinliche Neurosyphilis

Ein/eine Pat. leidet wahrscheinlich an einer Neurosyphilis, wenn mindestens zwei der nachfolgenden Punkte (i)–(iii) UND immer der Punkt (iv) gegeben sind:

- (i) subakuter oder chronisch-progredienter Verlauf einer neurologischen und/oder psychiatrischen Symptomatik mit Phasen von Verschlechterung und Teilremission
- (ii) pathologische Liquorbefunde mit gemischtzelliger oder mononukleärer Pleozytose und/oder Blut-Liquor-Schranken-funktionsstörung
- (iii) günstige Beeinflussung von Krankheitsverlauf und/oder Liquorbefunden (vor allem Pleozytose und Blut-Liquor-Schranken-funktionsstörung) durch Antibiotika, die für die Behandlung einer Neurosyphilis empfohlen werden
- (iv) positiver Ausfall eines T.-pallidum-spezifischen Antikörpersuchtests im Serum mit nachfolgendem positivem Bestätigungstest (bei nicht durchgeführter Testung des Liquors)

(B) Sichere Neurosyphilis

Ein/eine Pat. leidet sicher an einer Neurosyphilis, wenn neben den Kriterien einer wahrscheinlichen Neurosyphilis eine lokale treponemenspezifische Antikörperreaktion nachgewiesen werden kann, messbar über den Nachweis einer intrathekalen Produktion von Antikörpern gegen *Treponema pallidum*, oder wenn ein positiver Erregerdirektnachweis (PCR) im Liquor vorliegt.

- Bei Pat. mit positiver Syphilis-Serologie ohne eindeutige neurologische oder psychiatrische Symptomatik **soll** eine Liquoruntersuchung durchgeführt werden, wenn eine der folgenden Konstellationen vorliegt:
 - (i) klinische Zeichen für eine kardiovaskuläre Manifestationsform der Tertiärsyphilis
 - (ii) erneute klinische Verschlechterung bei Syphilis trotz leitliniengerechter Behandlung
 - (iii) ausbleibendes Ansprechen einer Syphilis (unzureichender Abfall des Cardiolipin-Antikörpertiters [RPR, VDRL]) im Serum trotz leitliniengerechter Behandlung
- Die Neurosyphilis **soll** intravenös mit 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) oder alternativ mit 1 x 2 g/Tag Ceftriaxon intravenös über 14 Tage (mindestens 10 Tage) behandelt werden.
- Die Beurteilung des Therapieerfolgs **soll** bei Neurosyphilis über eine klinische Verlaufsbeobachtung erfolgen. Ergänzend **kann** eine Liquoruntersuchung nach 4–6 Monaten zur Beurteilung des Therapieerfolgs erwogen werden.

- Folgende Parameter sind als Indiz für ein Therapieansprechen einer Neurosyphilis zu werten:
 - (i) klinische Besserung
 - (ii) Rückgang der Liquorparameter (Pleozytose, Liquorprotein). Anmerkung: Eine erneute Liquoranalyse zur Evaluation des Therapieerfolgs ist sinnvoll bei Pat. mit fehlender klinischer Besserung oder falls die Therapie mit einer Substanz erfolgte, die nicht ausreichend für die Behandlung einer Neurosyphilis validiert ist.
 - (iii) In Serum und Liquor kann bei erfolgreicher Therapie in der Regel ein Abfall des VDRL um 3–4 Titerstufen innerhalb eines Jahres beobachtet werden.

Inhalt

1	Geltungsbereich und Zweck	9
1.1	Ziel	9
1.2	Adressaten/Zielgruppe	9
2	Einführung	9
3	Epidemiologie	10
4	Klinische Verlaufsformen	11
4.1	Allgemeines	11
4.2	Neurosyphilis	12
5	Diagnostik	15
5.1	Überblick der Testsysteme	15
5.2	Diagnosestellung	17
5.3	Vorgehen bei klinischem Verdacht	18
5.4	Vorgehen bei V. a. latente asymptomatische Neurosyphilis	21
5.5	Zusatzdiagnostik	22
5.6	Differenzialdiagnostik	22
6	Therapie	23
6.1	Antibiotische Therapie	23
6.2	Therapie von Komplikationen	24
7	Therapiekontrolle	25
8	Prognose	26
9	Meldepflicht	27
10	Tabellen und Abbildungen	28
11	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	30
12	Finanzierung der Leitlinie	30
13	Methodik der Leitlinienentwicklung	31
13.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	31
13.2	Literaturrecherche	31
13.3	Verfahren zur Konsensfindung und Verabschiedung	31
	Literatur	32

1 Geltungsbereich und Zweck

Die aktuelle Leitlinie ist eine Überarbeitung der S1-Leitlinie „Neurosyphilis“ mit der AWMF-Registernummer 030/101 vom 31.5.2020.

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 Neurologinnen/Neurologen, Infektiologinnen/Infektiologen und Ärztinnen/Ärzte, die Pat. 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 Pat. kommt es zu einer klinischen Manifestation. 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). 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 Infektion von mindestens 1 Jahr [3, 4].

Die Neurosyphilis wurde immer wieder als quartäre Syphilis bezeichnet [5]. Dieser Begriff gilt jedoch mittlerweile als obsolet, da neurologische Manifestationsformen nach der Primärsyphilis in jedem Stadium auftreten können. 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 laut WHO ca. 7,1 Millionen Pat. jährlich an Syphilis, vor allem in Afrika [6]. Die Prävalenz beträgt dabei 22,3 Millionen Fälle mit einer bekannten Syphilis [7].

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 [8]. Seit 2010 stieg die Zahl der Neuinfektionen allerdings kontinuierlich wieder an. Im Jahr 2024 wurden 9519 Syphilis-Fälle an das RKI gemeldet (Vergleich: Im Jahr 2009 lagen 2716 Meldungen einer Syphilis-Erkrankung vor). Damit lag die Syphilis-Inzidenz im Jahr 2024 in Deutschland bei 11,2 Fällen pro 100.000 Einwohner [9]. Die Inzidenz der Syphilis ist in den Bundesländern sehr unterschiedlich. Die höchsten Inzidenzen fanden sich in Berlin (35,7/100.000 Einwohner), Trier (45,2/100.000 Einwohner), Köln (44,1/100.000 Einwohner), Frankfurt am Main (39,1/100.000 Einwohner), München (36,7/100.000 Einwohner), Stuttgart (28,9/100.000 Einwohner), Mannheim (28,7/100.000 Einwohner), Leipzig (28,2/100.000 Einwohner) und Nürnberg (26,8/100.000 Einwohner) [9].

Besonders gefährdet sind Männer und insbesondere Männer, die Sex mit Männern haben (MSM). Diese Risikogruppe machte im Jahr 2024 74,6 % der Fälle aus. Der Anteil der gemeldeten Syphilis-Fälle, die sich auf Frauen bezogen, war am höchsten bei den 25- bis 29-Jährigen und lag in dieser Altersgruppe bei 4,2 % [9, 10].

Bei 35,6 % aller Syphilis-Meldungen von MSM wurde eine Ko-Infektion mit HIV gemeldet, dieser Anteil lag bei einem wahrscheinlichen heterosexuellen Infektionsweg mit 7,9 % deutlich niedriger [10, 11]. Eine HIV-Infektion scheint die Entstehung einer Neurosyphilis zu begünstigen: HIV-positive Pat. mit Früh- oder Spätsyphilis zeigen eine erhöhte Rate einer Neurosyphilis im Vergleich zu Syphilis-Pat. ohne HIV (1,2 % vs. 0,7 %) [12]. Insgesamt scheint vor allem das Risiko früher Manifestationsformen einer Neurosyphilis bei HIV-positiven Pat. erhöht zu sein [13, 14]. Andere Ko-Infektionen bei Diagnosestellung einer Syphilis waren in Deutschland Chlamydien, Gonokokken, Hepatitis B und Hepatitis C [15].

Bei 25,1 % der Pat. handelte es sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung um ein Primärstadium der Syphilis, bei 17,1 % lag ein Sekundärstadium vor, bei 1,5 % ein Tertiärstadium und bei 24,0 % eine Erkrankung in der Frühlatenzphase, bei 2,1 % in der Spätlatenzphase und bei 27,5 % handelte es sich um Erkrankungen ohne Kenntnis über die Dauer der Latenz; der Rest blieb ohne Angabe [9, 15].

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, Ulcus durum, harter Schanker) mit einer regionalen Lymphadenopathie. Betroffen sind meist Schleimhäute oder Schleimhaut-nahe Bereiche. Wenn die Eintrittspforte im Genitalbereich liegt, sind bei Personen mit männlichem Genital meist die Glans penis und der Sulcus coronarius und bei Personen mit weiblichem Genital die Labien betroffen. Je nach Sexualpraktiken können Primäraffekte auch extragenital lokalisiert sein, zum Beispiel oral/perioral oder anorektal/perianal. 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 Pat. bleibt der Primäraffekt die einzige Manifestation der Syphilis [16].

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, 17]. 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 [17]. 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 [18]. Da im natürlichen Verlauf der Syphilis nur 5–10 % der Erkrankten Jahre bis Jahrzehnte später eine Neurosyphilis entwickeln [19], 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 [20]. 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 Gummata) 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 Pat. mit paralytischer und auch mit meningovaskulärer Neurosyphilis zu kleinfleckigen Demyelinisierungsherden und senilen Plaques [19, 21, 22].

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 [23]. 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 und die paralytische Neurosyphilis.

4.2.1 Frühe Neurosyphilis

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 Pat. mit meningovaskulärer Neurosyphilis [24]. Okuläre Manifestationen scheinen besonders bei HIV-positiven Personen häufig zu sein [25].

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/Autorin zur „frühen Neurosyphilis“ oder zur

„späten Neurosyphilis“ gezählt, denn sie kann sowohl einige Monate als 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 hirnganischen Psychosyndromen. Zugrunde liegt zumeist eine obliterierende Endarteriitis mit gehäuften 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 [26, 27]. Bei jungen, vor allem männlichen Pat. mit Schlaganfällen ohne vaskuläres Risikoprofil sollte an eine Neurosyphilis gedacht werden. Auch syphilitische Myelitiden sind beschrieben mit klinisch (ggf. partieller) Querschnittssymptomatik. Die meningitische Komponente äußert sich in Kopfschmerzen, Hirnnervenläsionen, Optikusschädigung und selten Hydrozephalus.

Syphilitische Gummen

Syphilitische Gummen sind umschriebene raumfordernde Granulome, die selten angetroffen werden. Sie entwickeln sich, ausgehend von den Meningen, an der Hirnkonvexität [28-30]. 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

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 Pat. klagen vor allem über in die Beine oder das Abdomen blitzartig einschießende („lanzinierende“) Schmerzen (sogenannte tabische Krisen).

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 [31].

4.2.3 Andere Stadien und atypische Verlaufsformen

Asymptomatische Neurosyphilis

Von einer asymptomatischen Neurosyphilis spricht man, wenn eine positive Syphilis-Serologie inklusive auffälliger Antikörperindizes treponemenspezifischer Antikörper, eine lymphozytäre Pleozytose und Liquorproteinerhöhung und/oder ein positiver VDRL-Test im Liquor cerebrospinalis, aber keine klinischen Symptome vorliegen [2]. In diesen Fällen ist es wichtig, eine alternative Ursache für die Pleozytose auszuschließen.

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 [32]. 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 [33-35]. 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

Zur Diagnosestellung einer Syphilis stehen prinzipiell mehrere Testsysteme zur Verfügung. Man unterscheidet 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 Studie an 40 Pat. mit Neurosyphilis ermittelten zu niedrigen Sensitivität (31,7–63,7 %) und einer nicht ausreichenden Spezifität (39,9–98 %) derzeit nicht generell empfohlen werden [36, 37].

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 (sehr selten) Kreuzreaktionen mit nicht venerischen (nicht sexuell übertragbaren) Treponemen und anderen Spirochäten (vor allem Borrelien) möglich. Zur Verfügung stehen diverse automatisierte Chemilumineszenz-Immunoassays (CIA), 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 EIA oder Immunoblot. In frühen Phasen der Syphilis wird zuerst 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 % [38]. Falsch positive Resultate können bei Pat. mit hohen Borrelien-Antikörpertitern und bei Pat. mit systemischem Lupus erythematodes oder anderen Autoimmunerkrankungen infolge atypischer unspezifischer

Fluoreszenzmuster durch DNS-Antikörper beobachtet werden. Heute werden in der Regel monovalente FTA-Abs-Tests eingesetzt, welche spezifisch nur die IgG- oder IgM-Antikörper detektieren. 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 7S-IgG-Fraktion der Probe zunächst von der 19S-IgM-Fraktion abgetrennt wird [24]. 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.

Bei positivem Befund im Screening-Ansatz folgt eine Quantifizierung der Befunde mittels Titerbestimmung. Die Spezifität beträgt fast 100 % [38]. Die Sensitivität ist in allen Infektionsstadien hoch und anderen Nachweisverfahren zum IgM-Antikörnernachweis vergleichbar oder sogar überlegen. Ein positiver treponemenspezifischer IgM-Antikörnernachweis bei einem bisher nicht gegen Lues behandelten Pat. spricht generell für eine behandlungsbedürftige Infektion.

Die Sensitivität eines positiven Treponema-pallidum-spezifischen Gesamt-Antikörpertests ist 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). In sehr frühen Phasen einer Syphilis/Neurosyphilis kann der Nachweis von Treponema-pallidum-spezifischen Antikörpern noch negativ sein [23].

Vor allem bei der Neurosyphilis liegt die Schwierigkeit der Diagnosestellung in der diagnostischen Unschärfe der klassischen Nachweisverfahren. Im angelsächsischen Raum werden als Diagnosekriterium für eine (aktive) Neurosyphilis ein reaktiver Liquor-VDRL- oder -RPR-Test zusammen mit einer erhöhten Liquorleukozytenzahl (> 5 Zellen/ μ l) und/oder einem erhöhten Liquorprotein (> 45 mg/dl) als Ausdruck einer Blut-Liquor-Schranken-funktionsstörung herangezogen [39, 40]. Die Spezifität von VDRL und RPR im Liquor ist hoch (VDRL 0,95, 95 % KI 0,86–0,98; RPR 0,90, 95 % KI 0,61–0,99), vor allem in späten Stadien einer Neurosyphilis [24, 41]. Der Liquor-VDRL-Test weist jedoch je nach Verlaufsform eine Sensitivität von lediglich 30–85,7 % auf, der RPR liegt bei einer Sensitivität von 0,71 mit einem 95 % KI von 0,44–0,88 [41–44], ein negativer Liquor-VDRL- oder -RPR-Test schließt die Diagnose einer Neurosyphilis also nicht aus. Hinzu kommt, dass weder der VDRL noch der RPR für die Diagnostik aus Liquor zugelassen sind und von den meisten Laboren in Deutschland nicht angeboten werden.

Der Treponema-pallidum-Partikel-Agglutinationstest (TPPA) galt aufgrund seiner hohen Sensitivität in Deutschland als Goldstandard für die Untersuchung der intrathekalen Antikörperproduktion bei Verdacht auf eine Neurosyphilis [45]. Nach dem Wegfall des TPPA (fehlende Verfügbarkeit) stehen nur noch wenige Testsysteme für die Antikörperindex-Bestimmung zur Verfügung, deren Sensitivität und Spezifität bisher nicht

abschließend geklärt sind. Die verfügbaren Testsysteme (TPHA, EIA) sind jedoch weniger sensitiv als der TPPA, stellen aber die derzeit einzige Möglichkeit einer Screening-Untersuchung im Liquor dar. Bei unauffälligen Ergebnissen und weiter bestehendem klinischem Verdacht sollte daher ggf. eine Kontrolluntersuchung erfolgen.

Die Untersuchung einer intrathekalen Synthese treponemenspezifischer Antikörper kann je nach Testsystem über verschiedene Berechnungen ermittelt werden [46]. Sehr häufig wird bei Verwendung von Testsystemen mit einer Titerbestimmung (z. B. TPHA) der ITpA-Index (intrathekal produzierte Treponema-pallidum-Antikörper mittels Berechnung des Liquor-Serum-Antikörperindex) ermittelt. Wichtig ist bei allen Bestimmungen, dass die Liquor-Serum-Quotienten der Treponema-pallidum-spezifischen Antikörper in Relation gesetzt werden zu den Liquor-Serum-Quotienten des Gesamt-IgG und somit neben Matrixeffekten auch der Einfluss der Blut-Liquor-Schrankenfunktion berücksichtigt wird [46, 47].

Ein weiterer Liquormarker bei Pat. mit Neurosyphilis ist das Chemokin CXCL13, das bei Pat. mit Neurosyphilis signifikant erhöht ist [48-52, 76]. Allerdings scheinen nicht bei allen Pat. mit Neurosyphilis erhöhte CXCL13-Werte vorzuliegen, auch fand sich kein Hinweis auf Unterschiede in der Höhe der Liquor-CXCL13-Spiegel bei Pat. mit symptomatischer und asymptomatischer Neurosyphilis [50]. Inwieweit CXCL13 für eine differenzialdiagnostische Abgrenzung einer Neurosyphilis zu anderen Erkrankungen hilfreich sein könnte, bleibt abzuwarten, da einschränkend auch bei anderen Erkrankungen, bei denen eine B-Zell-vermittelte Immunantwort eine entscheidende Rolle spielt (wie regelhaft bei Neuroborreliose und ZNS-Lymphom), erhöhte Liquor-CXCL13-Spiegel auftreten [53]. Es liegen also eine noch nicht final zu bewertende Sensitivität und Spezifität vor. Zudem könnte CXCL13 für die Beurteilung eines Therapieeffekts ein hilfreicher Parameter sein, da es im Liquor nach erfolgreicher Behandlung rasch abfällt [50, 54]. Es ist deshalb sinnvoll, CXCL13 bei Verdacht auf eine akute Neurosyphilis als ergänzenden Marker unter anderem für das spätere Überprüfen eines Therapieansprechens miteinzubeziehen (Abbildung 1).

Die Titerkontrolle von Antikörpern gegen Treponema pallidum eignet sich nicht als Aktivitätsparameter; auch bei durchgemachten (abgelaufenen, abgeheilten) Infektionen findet sich im Verlauf eine persistierende intrathekale treponemenspezifische Antikörpersynthese (ggf. über viele Jahre bis Jahrzehnte) [23]. Wichtig ist auch, dass die Antikörpertests bei Pat. mit Borreliose ggf. falsch positiv ausfallen können.

5.2 Diagnosestellung

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 (A) wahrscheinliche von einer (B) sicheren Neurosyphilis [23, 55].

(A) Wahrscheinliche Neurosyphilis

Ein/eine Pat. leidet unter einer wahrscheinlichen Neurosyphilis, wenn mindestens zwei der nachfolgenden Punkte (i)–(iii) und immer der Punkt (iv) gegeben sind:

- (i) subakuter oder chronisch-progredienter Verlauf einer neurologischen und/oder psychiatrischen Symptomatik mit Phasen von Verschlechterung und Teilremission
- (ii) pathologische Liquorbefunde mit gemischtzelliger oder mononukleärer Pleozytose und/oder Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung (siehe auch „Leitlinie Lumbalpunktion und Liquordiagnostik“ [56])
- (iii) günstige Beeinflussung von Krankheitsverlauf und/oder Liquorbefunden (vor allem Pleozytose und Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung) durch Antibiotika, die für die Behandlung einer Neurosyphilis empfohlen werden
- (iv) positiver Ausfall eines T.-pallidum-spezifischen Antikörpersuchtests im Serum mit nachfolgendem positivem Bestätigungstest (bei nicht durchgeführter Testung des Liquors)

(B) Sichere Neurosyphilis

Ein/eine Pat. leidet sicher an einer Neurosyphilis, wenn bei einer Zellzahlerhöhung im Liquor und/oder einer Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung neben den Kriterien einer wahrscheinlichen Neurosyphilis eine lokale treponemenspezifische Antikörperproduktion nachgewiesen werden kann. Wenn gleichzeitig noch der VDRL- oder der RPR-Test im Liquor positiv ist, ist die Diagnose bestätigt. Einschränkend ist aber festzuhalten, dass die Sensitivität von VDRL und RPR (sowohl im Serum als auch im Liquor) gering und bei Pat. mit relevanter Neurosyphilis negativ sein kann (vor allem in späteren Stadien [23, 24]).

5.3 Vorgehen bei klinischem Verdacht

Bei klinischem Verdacht auf Neurosyphilis ist zunächst ein polyvalenter Syphilis-Suchtest im Serum durchzuführen (Abbildung 1). Dazu eignen sich vor allem CIA und EIA. Positive Befunde werden mittels FTA-Abs-Test, ELISA oder Immunoblot bestätigt. Im Fall eines positiven Treponema-pallidum-spezifischen Antikörpernachweises bei Vorliegen einer möglichen Neurosyphilis wird als nächster wichtiger Schritt die Untersuchung eines zeitgleich entnommenen Liquor-Serum-Paares durchgeführt.

Hauptparameter im Liquor sind:

- Bestimmung von Zellzahl, Protein, Laktat (oder, falls nicht verfügbar, Liquor-Serum-Glukose-Quotient)
- Bestimmung der Liquorproteine nach Reiber (Albumin-Quotient, IgG-, IgA- und IgM-Quotient)
- Untersuchung bezüglich einer intrathekalen Synthese treponemenspezifischer Antikörper
- RPR- oder VDRL-Titer

Typischerweise finden sich bei Neurosyphilis eine Zellzahlerhöhung und/oder eine Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung (Abbildung 1), die sich in erhöhten Liquorprotein-Werten niederschlägt. Bei Liquoruntersuchung von 110 Pat. mit symptomatischer Neurosyphilis und 154 Pat. mit asymptomatischer Neurosyphilis fand sich eine Zellzahlerhöhung bei 82,7 % und 81,2 % der Pat., das Liquorprotein war bei 68,1 % und 28,6 % der Pat. erhöht [57]. Im Fall einer gleichzeitig vorliegenden HIV-Infektion fand sich unter n = 92 Pat. nur bei 58,7 % eine Pleozytose, das Protein im Liquor war bei 53,3 % der Pat. erhöht [25]. Gleichzeitig ist die Signifikanz geringer Zellzahlerhöhungen im Liquor von Pat. 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 [25]. Bei meningovaskulärer Neurosyphilis ist vor allem das Liquorprotein erhöht [25]. Ein erhöhtes Gesamtprotein im Liquor ist ein unspezifischer Parameter. Besser, wenngleich ebenfalls wenig spezifisch, sollte man das Vorliegen einer Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung (Beurteilung nach Reiber) bei der Beurteilung der Aktivität der Erkrankung berücksichtigen [56].

Der Nachweis einer intrathekalen Antikörperproduktion mittels Berechnung des Liquor-Serum-Antikörperindex trägt zur Sicherung der Diagnose einer Neurosyphilis bei (Abbildung 1) [45, 58]. Einschränkend ist festzuhalten, dass der Antikörperindex in sehr frühen Stadien einer Neurosyphilis unauffällig sein kann.

Empfehlungen

- Bei klinischem Verdacht auf Neurosyphilis **soll** ein Syphilis-Suchtest im Serum durchgeführt werden.
- Bei positiver Syphilis-Serologie und neurologischen oder psychiatrischen Symptomen **soll** eine Liquoruntersuchung ergänzt werden.
- Bei klinischem Verdacht auf Neurosyphilis und Zellzahlerhöhung im Liquor oder Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung **soll** untersucht werden, ob eine intrathekale Synthese treponemenspezifischer Antikörper vorliegt.

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 um den Ausdruck einer relevanten Infektion handelt. Im Fall eines zusätzlich positiven Liquor-VDRL- oder -RPR-Tests kann eine Behandlung wie bei gesicherter Neurosyphilis erwogen werden [2]. Ebenso ist es sinnvoll, eine Behandlung durchzuführen, wenn bei positiver intrathekaler Antikörperproduktion ohne weitere Aktivitätsparameter (Zellzahlerhöhung, Proteinerhöhung oder positiver Liquor-VDRL) die klinische Symptomatik nicht anderweitig zu erklären ist und gleichzeitig CXCL13 erhöht ist (Abbildung 1).

Empfehlung

Bei Nachweis einer intrathekalen Antikörperproduktion gegen *Treponema pallidum* ohne Nachweis einer Pleozytose oder einer Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung **sollte** an das Vorliegen einer Seronarbe gedacht werden.

Im Fall einer Behandlungsindikation für eine Neurosyphilis (Abbildung 1) ist auch die Bestimmung von IgM und VDRL oder RPR im Serum und im Liquor als Basis für eine spätere Verlaufsbeurteilung im Fall einer fehlenden eindeutigen Besserung unter Therapie sinnvoll. Ein weiterer hilfreicher Liquorparameter für spätere Verlaufsuntersuchungen kann CXCL13 sein.

Empfehlung

Im Fall der Diagnosestellung einer Neurosyphilis **sollten** VDRL- oder RPR-Titer in Serum und Liquor als Basis für eventuell später notwendige Verlaufsbeurteilungen bestimmt werden. Ergänzend **kann** die Bestimmung von CXCL13 im Liquor erwogen werden.

5.4 Vorgehen bei V. a. latente asymptomatische Neurosyphilis

Eine wichtige Frage lautet, ob bei Pat. mit einer positiven treponemenspezifischen Seroreaktion immer auch eine Liquordiagnostik erfolgen soll, um eine latente asymptomatische Neurosyphilis sicher auszuschließen. Dies ist vor allem relevant, wenn bei einem/einer Pat. eine positive Syphilis-Serologie gefunden wird, aber eine offensichtlich neurologische Symptomatik fehlt.

Empfehlung

Im Fall einer positiven Syphilis-Serologie ohne eindeutige neurologische oder psychiatrische Symptomatik **soll** in folgenden Konstellationen eine Liquordiagnostik mit der Frage nach Vorliegen einer Neurosyphilis durchgeführt werden:

- (i) klinische Zeichen für eine kardiovaskuläre Manifestationsform der Tertiärsyphilis
- (ii) erneute klinische Verschlechterung bei Syphilis trotz leitliniengerechter Behandlung
- (iii) ausbleibendes Ansprechen einer Syphilis (unzureichender Abfall des Cardiolipin-Antikörpertiters [RPR, VDRL]) im Serum trotz leitliniengerechter Behandlung

Bei ophthalmologischer (z. B. Uveitis) oder otologischer (z. B. Hörstörung) Symptomatik wurde viele Jahre eine Liquoruntersuchung für notwendig erachtet. Auf Basis der aktuellen Studienlage und der Empfehlungen der CDC sowie der Maßgabe, eine ophthalmologische oder otologische Syphilis wie eine Neurosyphilis zu behandeln, hat sich dies geändert. Bei fehlenden neurologischen (inkl. Hirnnervenbeteiligung) oder psychiatrischen Zeichen einer Infektion bei ophthalmologischer oder otologischer Syphilis wird eine routinemäßige Liquorpunktion nicht mehr empfohlen, da sich die Behandlung bei Vorliegen von Veränderungen im Liquor nicht ändern würde.

Empfehlung

Im Fall eines isolierten Vorliegens einer ophthalmologischen oder otologischen Symptomatik im Rahmen einer Syphilis **soll keine routinemäßige** Liquorpunktion erfolgen.

Pat. 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 [59, 60]. Zudem ist die CD4-Zellzahl bei HIV-Pat. mit latenter asymptomatischer Neurosyphilis erniedrigt [59]. In einer Studie von Wang et al. lag die CD4-Zellzahl bei den meisten Pat. mit latenter asymptomatischer Neurosyphilis bei $< 200/\mu\text{l}$ [61]. Bei Pat. mit nachgewiesener Syphilis/HIV-Ko-Infektion war deshalb im Fall einer positiven treponemenspezifischen Seroreaktion bisher eine Liquoruntersuchung empfohlen worden, wenn eine fortgeschrittene Immundefizienz (CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$) oder ein hoher VDRL-Titer $> 1 : 64$ vorliegt [55]. Diese generelle Empfehlung findet sich in den aktuellen Leitlinien der CDC nicht mehr; das aktuelle Vorgehen ist an

unterschiedlichen Zentren derzeit uneinheitlich. Aufgrund des erhöhten Risikos einer latenten Neurosyphilis ist eine Liquoruntersuchung im Fall einer CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ oder eines VDRL-Titers $> 1 : 64$ im Serum oder eines hohen RPR im Serum eine zu erwägende diagnostische Option. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die Interpretation im Fall von niedrigen Zellzahlen im Liquor bei HIV-Pat. schwierig sein kann, da eine leichte Pleozytose oder Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung schon allein aufgrund der HIV-Infektion vorliegen kann. Im Fall einer positiven treponemenspezifischen intrathekalen Antikörperproduktion und bei positivem VDRL-Titer im Liquor wird eine Behandlung empfohlen (Abbildung 1). Falls im Vorfeld eine Syphilis-Behandlung durchgeführt worden ist, ist die Bewertung eines positiven Liquor-VDRL-Titers vom Titerverlauf (im Vergleich zu früheren Punktionen) abhängig zu machen. Zusätzlich ist die Bestimmung von CXCL13 eine möglicherweise hilfreiche Option (siehe oben). Bei asymptomatischen HIV-positiven Pat. mit positiver treponemenspezifischer intrathekaler Antikörperproduktion, aber negativem VDRL im Liquor ist eine Therapie gegen Neurosyphilis zu erwägen, wenn bisher noch keine Behandlung gegen eine Syphilis durchgeführt worden war. Eine breite differenzialdiagnostische Einordnung einer gegebenenfalls vorliegenden Liquorpleozytose ist in solchen Fällen immer essenziell.

5.5 Zusatzdiagnostik

Bei Pat. mit 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 urologische Zusatzdiagnostik.

Empfehlungen

- Bei Pat. mit Neurosyphilis **sollte** je nach klinischer Präsentation eine ergänzende MRT-Bildgebung des Schädels und ggf. der spinalen Achse durchgeführt werden.
- Bei Pat. mit neu diagnostizierter Neurosyphilis **soll** ein STI (Sexually Transmitted Infections)-Screening einschließlich HIV-Test und eine Testung auf Hepatitis B und C erfolgen. Weitere Tests sollen gemäß der Empfehlungen der S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie bei sexuell übertragenen Infektionen“ erfolgen [62].

5.6 Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnostik richtet sich nach den Krankheitsstadien. Insbesondere im Fall des Vorliegens einer nicht gesicherten Neurosyphilis ist an ein breites Spektrum an Differenzialdiagnosen zu denken und eine entsprechende Diagnostik in Abhängigkeit von

Anamnese, klinischer Symptomatik und Zusatzbefunden inkl. Bildgebung einzuleiten. Aufgrund der Vielzahl an wichtigen Differenzialdiagnosen einer Neurosyphilis soll hier nicht auf einzelne differenzialdiagnostisch mögliche Erkrankungen eingegangen werden.

6 Therapie

6.1 Antibiotische Therapie

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

Die **Therapie der ersten Wahl** bei Neurosyphilis (wie auch bei okulärer Syphilis und Otosyphilis) 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, 40, 55, 63, 64]. Dieses Schema wird bei symptomatischer und asymptomatischer Neurosyphilis sowie bei allen Formen der Syphilis mit HIV-Ko-Infektion empfohlen. Da unter der Gabe von hoch dosiertem Penicillin G eine erhöhte Rate von epileptischen Anfällen beobachtet wurde [65], sollte im Fall von früher aufgetretenen epileptischen Anfällen eine begleitende anfallssupprimierende Therapie erfolgen.

Ein **alternatives Therapieschema** für Pat. 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 [40, 66]. Für einen möglichen Benefit durch die Gabe einer Initialdosis von 4 g, wie in früheren Versionen der Leitlinie empfohlen, gibt es nach Ansicht der Autorinnen/Autoren keine hinreichende Evidenz.

Empfehlungen

- Pat. mit Neurosyphilis **sollen** mit Penicillin G oder alternativ mit Ceftriaxon intravenös behandelt werden.
- Die Dosierung von Penicillin G zur Behandlung einer Neurosyphilis **soll** 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) betragen.
- Die Dosierung von Ceftriaxon zur Behandlung einer Neurosyphilis **soll** 2 g pro Tag betragen.
- Die Dauer einer antibiotischen Therapie mit Penicillin G oder Ceftriaxon **soll** bei Neurosyphilis 14 Tage betragen.

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, 63], einer ausreichenden Penetration von Doxycyclin in

den Liquor bei einer Dosierung von 2 x 200 mg pro Tag [67] sowie mehrere Fallberichte über positive Behandlungserfolge mit Doxycyclin bei Neurosyphilis [67-69]. Aufgrund fehlender randomisierter Studien gibt es allerdings keine Empfehlung der CDC oder der europäischen Leitlinie für die Behandlung der Neurosyphilis mit Doxycyclin [2, 40]. Tetracykline sind bei Schwangerschaft und Kindern bis zu 8 Jahren wegen Gelbfärbung der Zähne kontraindiziert.

Empfehlungen

- Bei Kontraindikationen gegen Penicillin G und Ceftriaxon **kann** bei Neurosyphilis im Erwachsenenalter nach Ausschluss einer Schwangerschaft eine Therapie mit Doxycyclin erwogen werden.
- Die Dosierung von Doxycyclin zur Behandlung einer Neurosyphilis **soll** 2 x 200 mg pro Tag betragen.
- Die Dauer einer antibiotischen Therapie mit Doxycyclin **soll** bei Neurosyphilis 28 Tage betragen.

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 Pat. sind kardiovaskulär zu überwachen und werden symptomatisch mit nicht steroidalen Antiphlogistika und ggf. Steroiden behandelt [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 [70, 71].

Epileptische Anfälle werden auch bei Neurosyphilis-Pat. entsprechend den Leitlinien für die anfallssupprimierende 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 [72]). Bei Auftreten eines Hydrozephalus soll eine Shunt-Implantation erwogen werden. Bei psychotischen Episoden und

Verwirrtheitssyndromen kommen als erste 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 ASS bei meningovaskulärer Syphilis vor.

7 Therapiekontrolle

Der Therapieerfolg einer Behandlung bei Neurosyphilis wird vor allem durch das klinische Ansprechen bewertet. Eine Verlaufsuntersuchung des Liquors ist bei gutem klinischem Ansprechen auf die Therapie nicht erforderlich [23, 73].

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 Re-Infektion 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 [23, 73]. Bei Re-Infektionen bzw. langem Zeitintervall zwischen Infektion und Therapiebeginn können Lipidantikörper jedoch auch länger nachweisbar bleiben, sollten aber bei effizienter Therapie dennoch abfallen.

TPPA- und FTA-Abs-IgG-Tests sind ebenso wie der Nachweis intrathekal gebildeter treponemenspezifischer IgG-Antikörper für die Therapiekontrolle ungeeignet.

Bei fehlendem oder unzureichendem klinischem Ansprechen auf die Therapie oder falls eine Therapie mit einem für die Neurosyphilis nicht ausreichend evaluierten Antibiotikum durchgeführt wurde (z. B. Doxycyclin), ist eine erneute LP und nochmalige Differenzialdiagnostik sinnvoll. In letzterem Fall sollte diese ca. 4–6 Monate nach Therapie, bei progredienter neurologischer Symptomatik schon früher erfolgen. Bei neuen Symptomen oder einer sekundären Verschlechterung ist eine Re-Infektion von einem Rezidiv klinisch abzugrenzen, was im Einzelfall jedoch schwierig sein kann. Eine sekundäre Verschlechterung vorbestehender neurologischer Symptome nach behandelter Neurosyphilis spricht eher für ein Rezidiv. Neue klinische Manifestationsformen einer Neurosyphilis können Zeichen sowohl eines Rezidivs wie auch einer Re-Infektion sein. Liegen nach Behandlung einer Neurosyphilis mit sekundärer Verschlechterung zusätzlich Hinweise auf das Vorliegen einer Frühsyphilis vor, ist von einer Re-Infektion auszugehen.

Empfehlungen

- Die Beurteilung des Therapieerfolgs **soll** bei Neurosyphilis vorrangig über eine klinische Verlaufsbeobachtung erfolgen.
- Ergänzend **kann** eine Liquoruntersuchung nach 4–6 Monaten zur Beurteilung des Therapieerfolgs erwogen werden.
- Die Untersuchung des Liquors zur Verlaufsbeurteilung bei Neurosyphilis **sollte** im Fall eines fehlenden oder unzureichenden klinischen Ansprechens oder nach Einsatz eines für die Therapie der Neurosyphilis nicht ausreichend evaluierten Antibiotikums erfolgen.

Im Fall eines fehlenden Rückgangs einer Liquorzellzahl-Erhöhung innerhalb von 6 Monaten oder bei weiterhin erhöhten Liquorzellzahlen 2 Jahre nach Behandlung oder im Fall eines signifikanten (Wieder-)Anstiegs eines (nicht) treponemalen Tests um den Faktor 4 ist erneut eine differenzialdiagnostische Einordnung notwendig und ggf. muss eine erneute antibiotische Therapie erwogen werden. Zu berücksichtigen ist aber, dass sich bei Pat. mit gleichzeitiger HIV-Infektion die Liquorveränderungen langsamer zurückbilden [73]. Bei isoliert persistierend erhöhter Zellzahl trotz adäquater Therapie ist das Vorliegen einer alternativen Erkrankung zu prüfen.

8 Prognose

Die Prognose der Neurosyphilis hat sich in den letzten Jahrzehnten aufgrund der raschen und suffizienten antibiotischen Behandlung deutlich verbessert. Während im Jahr 1968 in den USA 586 Pat. an einer Syphilis verstarben, wurden zwischen 1998 und 2015 noch 24 bis 46 Todesfälle infolge einer Syphilis pro Jahr gemeldet [74]. Bei Pat. mit Neurosyphilis kommt es häufig zu residualen neurologischen Symptomen. In einer retrospektiven Untersuchung von 142 Pat. mit Neurosyphilis fanden sich Folgeschäden bei 41,8 % der Pat., darunter kognitive Defizite (28,8 %) wie Gedächtnisstörungen (10,1 %), Zeichen der Schädigung des 1. Motoneurons (18,6 %), Anfälle und Ataxie (je 16,9 %), Hirnnervenparesen (15,2 %), Sehstörungen (11,8 %) und Gehstörungen, eine Aphasie sowie eine Hemiparese/Hemiplegie (je 6,7 %) [75].

9 Meldepflicht

Meldepflicht: In Deutschland ist die **Meldepflicht seit 2001 durch das IfSG (Infektionsschutzgesetz) geregelt**. Laborleiter/Laborleiterinnen, in deren Verantwortungsbereich eine akute Treponema-pallidum-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/die einsendende Ärztin vorgesehen ist. Dieser/diese ist laut IfSG § 6 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 Geschlechtskrankengesetz. Erkrankungen sind nur zu melden, wenn eine Weiterverbreitung zu befürchten ist, z. B., wenn sich ein Erkrankter/eine Erkrankte der Behandlung entzieht.

In der Schweiz muss vom Arzt und Laborleiter innerhalb einer Woche die Meldung an den Kantonsarzt/das BAG erfolgen. 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 [23, 55]: Wichtige Verlaufsformen einer Neurosyphilis

Meningovaskuläre Neurosyphilis	Progressive Paralyse	Tabes dorsalis	Sonstige Formen der Neurosyphilis
Zentrale fokale neurologische Defizite (apoplektiform oder schleichender Verlauf)	Verwirrtheitssyndrom	Muskeleigenreflexe der Beine abgeschwächt oder erloschen	Spastische Spinalparalyse
Verwirrtheitssyndrom	Sprech- und Sprachstörungen	Vibrations- und Berührungsempfindungsstörungen, Propriozeption eingeschränkt, vor allem der unteren Extremitäten	Amyotrophie
Hirnstammsyndrome	Wesensänderung und/oder psychotische Episoden	Pupillomotorikstörung (vor allem reflektorische Pupillenstarre)	Zerebrale Fokalsymptome durch raumfordernde Gummien
Hirnnervenparesen (Nn. III, V, VI, VII und VIII)	Pupillomotorikstörung (vor allem reflektorische Pupillenstarre)	Gangataxie	Myelopathie/ Myelitis
Schwindel mit oder ohne zerebelläre Symptome	Epileptische Anfälle	Kognitive Einschränkungen	Hirnnervenparesen bei Sekundärsyphilis
Epileptische Anfälle (zumeist fokal)	Chronische Kopfschmerzen	Blasenfunktionsstörungen	Polyradikulitis
	Propriozeption eingeschränkt	Augenmuskelparesen	Meningitische Symptome bei Sekundärsyphilis
	Gangunsicherheit im Dunkeln	Lanzinierende Schmerzen	Optikusneuritis
	Pathologische Reflexe		
	Schwindel		

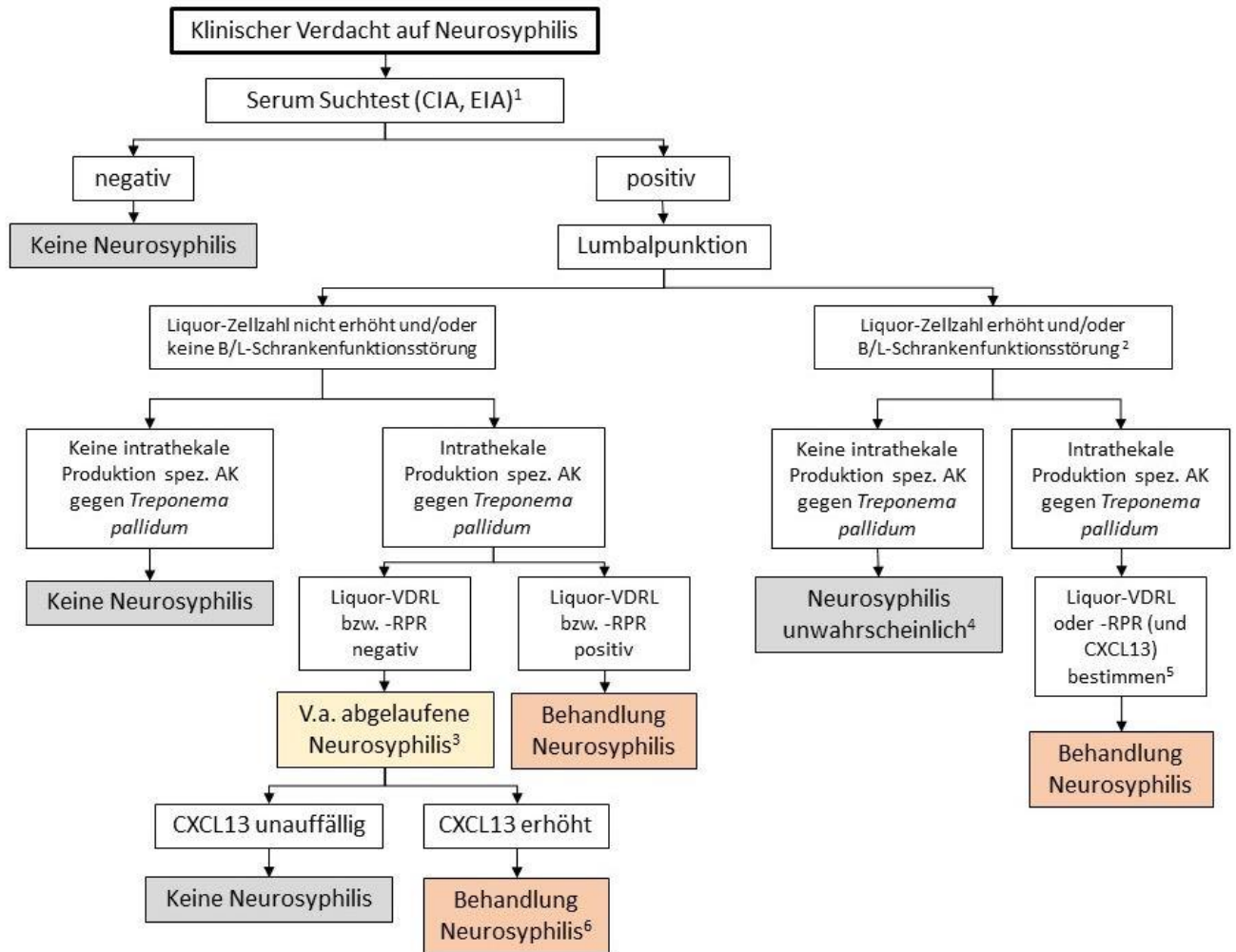


Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Neurosyphilis

(1) Eine Bestätigung positiver Suchtests mittels Bestätigungstest wird empfohlen (siehe Text). (2) Bei Pat. 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) In einer sehr frühen Phase einer Neurosyphilis kann es sein, dass eine intrathekale Antikörperproduktion noch nicht nachgewiesen werden kann. Bei weiterbestehendem Verdacht Kontrolle empfohlen. (5) Bestimmung des VDRL oder RPR und ggf. CXCL13 im Liquor als Basis für Verlaufsuntersuchungen. (6) Da CXCL13 im Liquor auch bei anderen Erkrankungen erhöht sein kann (insbesondere bei Neuroborreliose oder zerebralem B-Zell-Lymphom), ist bei erhöhtem CXCL13 eine ergänzende entsprechende Differenzialdiagnostik unumgänglich. Für Details siehe Text. CIA = Chemilumineszenz-Assay, EIA = Enzym-Immunoassay, B/L = Blut-Liquor, VDRL = Venereal Disease Research Laboratory, RPR = Rapid-Plasma-Reagin-Test.

11 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen mithilfe des AWMF-Portals „Interessenerklärungen online“ zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben vollständig ausgefüllt bei der Koordination bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen der Mitwirkenden auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch Koordinator Herr Prof. Dr. Matthias Klein. Seine Interessen wurden von den COI-Beauftragten der DGN-Steuergruppe Leitlinien bewertet.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden bewertet: einzelne Vorträge, finanziert von der Industrie bei führendem Produktbezug; von der Industrie finanzierte Autorentätigkeit bei führendem Produktbezug, sonst bestand kein IK (Relevanzkriterium). Konsequenz: neben einer Limitierung der Leitungsfunktionen keine weitere Einschränkung.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden bewertet: Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wiss. Beirat/als Gutachter: bei jeglichem Produktbezug; Managementverantwortung industriefinanzierter Studien: industriefinanzierte Studien mit persönlichem Mittelzufluss oder Entscheidungsverfügung über die der Institution zugeflossenen Mittel. Federführung bei Fort-/Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung: bei führendem Produktbezug und persönlichem Mittelzufluss. Regelmäßige Vortragstätigkeit für best. Firmen: bei führendem Produktbezug und persönlichem Mittelzufluss. Aktienbesitz einzelner Firmen: bei jeglichem Produktbezug. Konsequenz: wie bei *gering* sowie Stimmenthaltung und keine Abstimmung bei den thematisch relevanten Empfehlungen.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden bewertet: Eigentümerinteressen; Arbeitsverhältnis bei der Industrie, hoher Aktienbesitz einzelner Firmen. Konsequenz: wie bei *gering* und *moderat* sowie: Hohe Interessen führten neben dem Ausschluss von Leitungsfunktionen insgesamt (Koordination) und für die thematisch befasste AG (Leitung) zum Ausschluss von thematisch relevanten Beratungen und zu keiner Abstimmung.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

12 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie und wurde von den Autorinnen/Autoren unentgeltlich erstellt.

13 Methodik der Leitlinienentwicklung

13.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Durch die Zusammenstellung der Leitliniengruppe sollte eine möglichst breite Repräsentation der verschiedenen Fachgesellschaften erreicht werden, die an der Behandlung von Pat. mit Neurosyphilis beteiligt sind.

- Für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Prof. Dr. Matthias Klein, Prof. Dr. Matthias Maschke
- Für die Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG): Dr. Lara Chilver-Stainer
- Für die Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN): Prof. Dr. Brigitte Wildemann
- Für die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN): Prof. Dr. Jörg R. Weber
- Für die Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG): Prof. Stefan Esser
- Für die Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG): Dr. Anja Potthoff
- Für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG): PD Dr. Ricardo Niklas Werner, M.Sc.
- Für die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM): Prof. Dr. Simone Scheithauer
- Für die Deutsche Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin (DGNI): Prof. Dr. Klemens Angstwurm

13.2 Literaturrecherche

Im Rahmen der Überarbeitung der Leitlinie wurde eine Literaturrecherche über PubMed mit den Stichwörtern Neurosyphilis, Syphilis und CNS-Infektion, Neurolyues durchgeführt. Zudem wurden die aktuellen Daten und Empfehlungen des Robert Koch-Instituts (RKI), der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und der World Health Organization (WHO) berücksichtigt.

13.3 Verfahren zur Konsensfindung und Verabschiedung

Zur Konsensfindung wurde ein modifiziertes Delphi-Verfahren angewendet. Die Leitlinie von 2020 wurde in mehreren E-Mail-Umläufen und persönlichen Diskussionen überarbeitet und ergänzt sowie durch die Kommission Leitlinien der DGN korrigiert.

Diese Leitlinie ist von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie den Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet worden.

Literatur

1. Golden MR, Marra CM, Holmes KK: **Update on syphilis: resurgence of an old problem.** *JAMA* 2003, **290**(11):1510-1514.
2. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, French P, Patel R: **2014 European guideline on the management of syphilis.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, **28**(12):1581-1593.
3. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS: **Syphilis.** *Nat Rev Dis Primers* 2017, **3**:17073.
4. Potthoff A: **Diagnostik und Therapie der Syphilis.** *Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG) 2026, AWMF-Leitlinie 059/002.*
5. Berger JR, Dean D: Neurosyphilis. *Handb Clin Neurol* 2014, 121:1461-72. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00098-5.:1461-1472.
6. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, Stevens G, Gottlieb S, Kiarie J, Temmerman M: Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One* 2015, 10(12):e0143304.
7. WHO: Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. 2021.
8. **Syphilis in Deutschland 2012.** In: *Epidemiologisches Bulletin.* Edited by Institut RK, vol. 44; 2014: 449-454.
9. RKI: Epidemiologisches Bulletin 2025, **39.**
10. RKI: **Infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2018.** *RKI (Robert Koch Institut)* 2019.
11. Palacios R, Jimenez-Onate F, Aguilar M, Galindo MJ, Rivas P, Ocampo A, Berenguer J, Arranz JA, Rios MJ, Knobel H *et al*: **Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, **44**(3):356-359.
12. de Voux A, Kidd S, Torrone EA: Reported Cases of Neurosyphilis Among Early Syphilis Cases- United States, 2009 to 2015. *Sex Transm Dis* 2018, 45(1):39-41.
13. Taylor MM, Aynalem G, Olea LM, He P, Smith LV, Kerndt PR: A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001-2004. *Sex Transm Dis* 2008, 35(5):430-434.
14. Firlag-Burkacka E, Swiecki P, Cielniak I, Siwak E, Gizinska J, Bakowska E, Kubicka J, Pulik P, Kowalski J, Podlasin R *et al*: **High frequency of neurosyphilis in HIV-positive patients diagnosed with early syphilis.** *HIV Med* 2016, **17**(5):323-326.
15. RKI: Epidemiologisches Bulletin 2019, **50.**
16. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraun M, Brady W, Radolf JD, Johnson R, Rolfs RT, Syphilis, Group HIVS: **Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study.** *Sex Transm Dis* 2001, **28**(3):158-165.

17. Farhi D, Benhaddou N, Grange P, Zizi N, Deleuze J, Morini JP, Gerhardt P, Krivine A, Avril MF, Dupin N: **Clinical and serologic baseline and follow-up features of syphilis according to HIV status in the post-HAART era.** *Medicine (Baltimore)* 2009, **88**(6):331-340.
18. Lukehart SA, Hook EW, 3rd, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH: **Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment.** *Ann Intern Med* 1988, **109**(11):855-862.
19. Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB, Jr.: **The Tuskegee Study of Untreated Syphilis; the 30th Year of Observation.** *Arch Intern Med* 1964, **114**:792-798.
20. Marra CM: Syphilis and human immunodeficiency virus: prevention and politics. *Arch Neurol* 2004, **61**(10):1505-1508.
21. Brinar VV, Habek M: Dementia and white-matter demyelination in young patient with neurosyphilis. *Lancet* 2006, **368**(9554):2258.
22. Obi K, Tsuchiya K, Anno M, Ohta S, Nakamura R, Akiyama H: **[Autopsy case of meningovascular neurosyphilis associated with Fischer's plaques].** *Brain Nerve* 2007, **59**(7):797-803.
23. Marra CM: **Neurosyphilis.** *Brain* 2025, **148**(12):4222-4240.
24. Ropper AH: **Neurosyphilis.** *N Engl J Med* 2019, **381**(14):1358-1363.
25. Wang Z, Liu L, Shen YZ, Zhang RF, Qi TK, Tang Y, Song W, Chen J, Lu H: The clinical and laboratory features of neurosyphilis in HIV-infected patients: A retrospective study in 92 patients. *Medicine (Baltimore)* 2018, **97**(9):e0078.
26. Ahbeddou N, El Alaoui Taoussi K, Ibrahim A, Ait Ben Haddou EH, Regragui W, Benomar A, Yahyaoui M: **Stroke and syphilis: A retrospective study of 53 patients.** *Rev Neurol (Paris)* 2018, **174**(5):313-318.
27. Gaa J, Weidauer S, Sitzler M, Lanfermann H, Zanella FE: **Cerebral vasculitis due to *Treponema pallidum* infection: MRI and MRA findings.** *Eur Radiol* 2004, **14**(4):746-747.
28. Khamaysi Z, Bergman R, Telman G, Goldsher D: Clinical and imaging findings in patients with neurosyphilis: a study of a cohort and review of the literature. *Int J Dermatol* 2014, **53**(7):812-819.
29. Nagappa M, Sinha S, Taly AB, Rao SL, Nagarathna S, Bindu PS, Bharath RD, Murthy P: Neurosyphilis: MRI features and their phenotypic correlation in a cohort of 35 patients from a tertiary care university hospital. *Neuroradiology* 2013, **55**(4):379-388.
30. Fargen KM, Alvernia JE, Lin CS, Melgar M: **Cerebral syphilitic gummata: a case presentation and analysis of 156 reported cases.** *Neurosurgery* 2009, **64**(3):568-575; discussion 575-566.
31. Zheng D, Zhou D, Zhao Z, Liu Z, Xiao S, Xing Y, Suo WZ, Liu J: The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis: a retrospective study of 116 cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011, **23**(3):300-307.
32. Merritt HH: Syphilitic optic atrophy and trypanamide amblyopia. *Am J Ophthalmol* 1946, **29**:92.

33. Tiwana H, Ahmed A: Neurosyphilis: mighty imitator forays with benign presentation and unique neuroimaging findings. *Sex Health* 2018, 15(4):358-360.
34. Escobar-Valdivia E, Medina-Pinon I, Garcia-Sarreon A, Camara-Lemarroy CR: **Concomitant neurosyphilis and herpes simplex encephalitis in an immunocompetent patient: a case report.** *Neurol Sci* 2018, 39(1):185-187.
35. Budhram A, Silverman M, Burneo JG: Neurosyphilis mimicking autoimmune encephalitis in a 52-year-old man. *CMAJ* 2017, 189(29):E962-E965.
36. Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV, Combescure C: Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013, 89(3):251-256.
37. Vanhaecke C, Grange P, Benhaddou N, Blanche P, Salmon D, Parize P, Lortholary O, Caumes E, Pelloux I, Epaulard O *et al*: Clinical and Biological Characteristics of 40 Patients With Neurosyphilis and Evaluation of *Treponema pallidum* Nested Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid Samples. *Clin Infect Dis* 2016, 63(9):1180-1186.
38. Sena AC, Zhang XH, Li T, Zheng HP, Yang B, Yang LG, Salazar JC, Cohen MS, Moody MA, Radolf JD *et al*: A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis* 2015, 15:479.
39. Papp JR, Park IU, Fakile Y, Pereira L, Pillay A, Bolan GA: **CDC Laboratory Recommendations for Syphilis Testing, United States, 2024.** *MMWR Recomm Rep* 2024, 73(1):1-32.
40. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease C, Prevention: **Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010.** *MMWR Recomm Rep* 2010, 59(RR-12):1-110.
41. Ding D, Gao J, Zhang W, Xu D: The Diagnostic Performance of Laboratory Tests of Neurosyphilis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Eur Neurol* 2023, 86(6):418-429.
42. Singh AE, Romanowski B: Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999, 12(2):187-209.
43. Marra CM, Tantalo LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T: The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis* 2012, 39(6):453-457.
44. Guarner J, Jost H, Pillay A, Sun Y, Cox D, Notenboom R, Workowski K: **Evaluation of treponemal serum tests performed on cerebrospinal fluid for diagnosis of neurosyphilis.** *Am J Clin Pathol* 2015, 143(4):479-484.
45. Marra CM, Maxwell CL, Dunaway SB, Sahi SK, Tantalo LC: **Cerebrospinal Fluid *Treponema pallidum* Particle Agglutination Assay for Neurosyphilis Diagnosis.** *J Clin Microbiol* 2017, 55(6):1865-1870.
46. Hagedorn HJ, Brockmeyer N, Hunfeld K, Münstermann D, Potthoff A, Schöfer H: **MiQ 16: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik: Syphilis.** *Urban & Fischer (Verlag)* 2012.

47. Tumani H, Petereit H-F: **S1-Leitlinie Lumbalpunktion und Liquordiagnostik**. *AWMF Leitlinien* 2019.
48. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B: Chemokine Ligand 13 (CXCL13) in Neuroborreliosis and Neurosyphilis as Selected Spirochetal Neurological Diseases: A Review of Its Diagnostic Significance. *Int J Mol Sci* 2020, 21(8).
49. Guan H, Peng J, Xia Z, Di X, Wang Q, Zou C, Cai R, Chen C, Wei H: **The diagnostic and prognostic value of CXCL13, CXCL10, and CXCL8 in patients with neurosyphilis**. *Front Immunol* 2025, 16:1654251.
50. Marra CM, Tantalò LC, Sahi SK, Maxwell CL, Lukehart SA: CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis* 2010, 37(5):283-287.
51. Zeng YL, Lin YQ, Zhang NN, Zou CN, Zhang HL, Peng F, Liu ZJ, Zheng WH, Yan JH, Liu LL: **CXCL13 chemokine as a promising biomarker to diagnose neurosyphilis in HIV-negative patients**. *Springerplus* 2016, 5(1):743.
52. Dersch R, Hottenrott T, Senel M, Lehmsiek V, Tumani H, Rauer S, Stich O: **The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis**. *Fluids Barriers CNS* 2015, 12:12.
53. Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, Lechner C, Klein M, Pfirrmann M, Koedel U: **Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis**. *Clin Microbiol Infect* 2018, 24(12):1234-1240.
54. Carvalho RS, Rangel IC, Soane MM, Bacarov NBS, Herbst V, Ferry FRA: Cerebrospinal fluid CXCL13 concentration for diagnosis and monitoring of neurosyphilis in people with HIV. *Aids* 2024, 38(5):657-668.
55. Schöfer HB, N.; Esser, S.; Feiterna-Sperling, C.; N.; Hahn, K.; Jansen, K.; Klein, M.; Magistro, G.; Maschke, M.; Mayr, Ch.; Ochsendorf, F.R.; Petry, H.U.; Rieg, S.; Sing, A.; Werner, R.; : **Diagnostik und Therapie der Syphilis**. *Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG) 2020, AWMF-Leitlinie 059/002*.
56. Tumani H, Petereit H-F, Gerritzen A, Groß K, Huss A, Isenmann S, Jesse S, Khalil M, Lewerenz J, Melzer N *et al*: **Lumbalpunktion und Liquordiagnostik**. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der DGN 2019, AWMF Registriernummer 030/141*.
57. Li W, Jiang M, Xu D, Kou C, Zhang L, Gao J, Qin K, Wu W, Zhang X: Clinical and Laboratory Characteristics of Symptomatic and Asymptomatic Neurosyphilis in HIV-Negative Patients: A Retrospective Study of 264 Cases. *Biomed Res Int* 2019, 2019:2426313.
58. Levchik N, Ponomareva M, Surganova V, Zilberberg N, Kungurov N: Criteria for the diagnosis of neurosyphilis in cerebrospinal fluid: relationships with intrathecal immunoglobulin synthesis and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction. *Sex Transm Dis* 2013, 40(12):917-922.
59. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeding EJ, Zenilman JM, Gebo KA: **Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients**. *AIDS* 2008, 22(10):1145-1151.

60. Pastuszczyk M, Sitko M, Bociaga-Jasik M, Kucharz J, Wojas-Pelc A: Lack of antiretroviral therapy is associated with higher risk of neurosyphilis among HIV-infected patients who remain serofast after therapy for early syphilis. *Medicine (Baltimore)* 2018, 97(45):e13171.
61. Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet* 2025, 406(10513):1811-1872.
62. Meyer T, Köhler E: Sexuell-übertragbare Infektionen (STI) - Beratung, Diagnostik und Therapie. *AWMF Leitlinie* 2018.
63. Organization WH: WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). 2016.
64. Schofer H, Weberschock T, Brauninger W, Bremer V, Dreher A, Enders M, Esser S, Hamouda O, Hagedorn HJ, Handrick W *et al*: **S2k guideline* "Diagnosis and therapy of syphilis"--short version.** *J Dtsch Dermatol Ges* 2015, 13(5):472-480.
65. Sutter R, Ruegg S, Tschudin-Sutter S: **Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review.** *Neurology* 2015, 85(15):1332-1341.
66. Klein M, Pfister HW: **Diagnostik und Therapie der Neuroloues.** *InFo Neurologie & Psychiatrie* 2014, 16((11)).
67. Yim CW, Flynn NM, Fitzgerald FT: Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985, 28(2):347-348.
68. Tomkins A, Ahmad S, Cousins DE, Thng CM, Vilar FJ, Higgins SP: Screening for asymptomatic neurosyphilis in HIV patients after treatment of early syphilis: an observational study. *Sex Transm Infect* 2018, 94(5):337-339.
69. Kang-Birken SL, Castel U, Prichard JG: Oral doxycycline for treatment of neurosyphilis in two patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2010, 30(4):119e-122e.
70. Zhang SQ, Wan B, Ma XL, Zheng HM: Worsened MRI findings during the early period of treatment with penicillin in a patient with general paresis. *J Neuroimaging* 2008, 18(4):360-363.
71. Komamura H, Nakamura T, Kobayashi J, Harada R, Endo K, Ogura M, Higuchi J: Early neurosyphilis presenting with multiple cranial nerve palsies: A case report of management by combined penicillin-corticosteroid treatment. *J Infect Chemother* 2019, 25(5):362-364.
72. Tanja S: **Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie.** *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der DGN* 2019.
73. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo L, Eaton M, Rompalo AM, Raines C, Stoner BP, Corbett JJ, Augenbraun M, Zajackowski M *et al*: **Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter?** *Clin Infect Dis* 2004, 38(7):1001-1006.
74. Peterman TA, Kidd SE: Trends in Deaths Due to Syphilis, United States, 1968-2015. *Sex Transm Dis* 2019, 46(1):37-40.

75. Ozturk-Engin D, Erdem H, Hasbun R, Wang SH, Tireli H, Tattevin P, Argemi X, Ouamara-Digue E, Gombos A, Lakatos B *et al*: **Predictors of unfavorable outcome in neurosyphilis: Multicenter ID-IRI Study.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019, **38**(1):125-134.
76. Erhart DK, Klose V, Schäper T, Tumani H, Senel M. **CXCL13 in Cerebrospinal Fluid: Clinical Value in a Large Cross-Sectional Study.** *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 28;25(1):425. doi: 10.3390/ijms25010425. PMID: 38203597; PMCID: PMC10779058.

Impressum

© 2026 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Budapester Str. 7/9, 10787 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch die Präsidentin:

Prof. Dr. Daniela Berg

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)

Direktorin der Klinik für Neurologie

Campus Kiel

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten
genannten Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B

Steuer-Nr.: 27/640/59400

USt-ID-Nr.: DE261345750

Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt