

Aus dem Institut/der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Lues und Neurolyues -  
Diagnostische Tests und Stellenwert der Liquorpunktion**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Vita Merins

aus Riga

Datum der Promotion: 09.09.2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>4</b>
<b>1 ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>2 EINLEITUNG.....</b>	<b>9</b>
2.1 Syphilis allgemein.....	9
2.2 HIV-Koinfektion.....	10
2.3 Stadien der Erkrankung.....	11
2.4 Diagnostische Tests in Serum und Liquor .....	12
2.5 Neurosyphilis und Liquorpunktion .....	14
2.6 Fragestellung.....	16
<b>3 METHODEN.....</b>	<b>18</b>
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	18
3.2 Datenauswertung.....	18
3.3 Statistik.....	23
<b>4 ERGEBNISSE.....</b>	<b>25</b>
4.1 Patientencharakteristika allgemein .....	25
4.2 Vergleich Frauen und Männer.....	27
4.3 HIV-positive und –negative Patienten.....	29
4.4 Sensitivität und Spezifität der Testverfahren .....	37
4.5 Anwendbarkeit verschiedener Leitlinien zur Diagnostik einer Neurolues.....	44
<b>5 DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
5.1 Entscheidung zur Liquorpunktion .....	48
5.2 Sensitivität und Spezifität der Liquordiagnostik .....	50
5.3 Interaktionen zwischen Lues und HIV.....	52
5.4 Neurolues und HIV-Immunstatus .....	54

<b>5.5</b>	<b>Prädiktive Parameter für eine Neurolyse .....</b>	<b>54</b>
<b>5.6</b>	<b>Kritik an aktuellen Tests und Leitlinien .....</b>	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>58</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>61</b>
	<b>ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>62</b>
	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>63</b>
	<b>PUBLIKATIONS LISTE UND KONGRESSBEITRÄGE.....</b>	<b>64</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>65</b>

## Abkürzungen

CDC	Center for Disease Control and Prevention
CD4+	cluster of differentiation 4 positive
CSF	cerebrospinal fluid
FTA-abs	Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorption
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ITPA	intrathekal produzierter Treponema pallidum-Antikörper
KI	Konfidenzintervall
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
N	Anzahl
RPR	Rapid-Plasma-Reagin
STD	Sexually Transmitted Diseases
TPPA	Treponema-pallidum-particle-agglutination
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Abstract

Die Inzidenz der Syphilis steigt besonders unter MSM bzw. Patienten mit erhöhtem HIV-Risiko an. Durch die Interaktion beider Erreger können veränderte klinische und paraklinische Symptome auftreten. Ziel dieser Studie ist es, klinische Symptome sowie diagnostische Parameter in Serum und Liquor je nach HIV-Status zu vergleichen und prädiktive Faktoren für eine Neurolyse zu untersuchen.

Wir untersuchten in einer retrospektiven Datenanalyse 67 Patienten mit dokumentiertem HIV-Status, bei denen eine aktive Syphilisinfektion nachgewiesen und eine Lumbalpunktion durchgeführt wurde sowie alle notwendigen Parameter zur Diagnose einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolyse vorhanden waren. Die Krankengeschichten wurden hinsichtlich klinischer Symptomatik untersucht sowie die Untersuchungsergebnisse in Serum und Liquor ausgewertet. Zur Syphilisdiagnostik wurden der Treponema pallidum Partikel Agglutinationstest, Rapid Plasma Reagin-Test, IgM-ELISA oder 19S-IgMFTA-Abs-Test verwendet.

Eine neurologisch asymptomatische Neurolyse wurde lediglich bei HIV-Koinfizierten nachgewiesen. Diese Patienten scheinen somit ein Risiko zu haben, der Lumbalpunktion und damit der Diagnosestellung zu entgehen. HIV-Koinfizierte hatten häufiger einen Primäraffekt als HIV-negative. Patienten mit HIV-Erstdiagnose zeigten häufiger eine okuläre Mitbeteiligung als Patienten mit mehrjähriger HIV-Diagnose. Ansonsten zeigten sich keine Unterschiede bezüglich klinischer Symptome bei HIV-Positiven und –Negativen. CD4+-Helferzellzahlen  $\leq 350$  Zellen/ $\mu$ l bzw. ein Serum-RPR-Titer  $\geq 1:32$  waren entgegen der Literatur in unserer Kohorte nicht prädiktiv für eine Neurolyse.

Insgesamt hätte die kombinierte Anwendung der Kriterien der deutschen und europäischen Leitlinien die höchste diagnostische Effizienz bei neurologisch asymptomatischer Neurolyse. Drei neurologisch asymptomatische Neurolyse-Patienten würden durch die Anwendung der deutschen Leitlinie übersehen und mittels europäischer Leitlinie entdeckt. Sie hatten alle einen positiven CSF-TPPA-Test. Dieser weist bei der Gesamtheit unserer Patienten und in der Untergruppe der HIV-Positiven eine signifikante Vorhersagekraft für eine Neurolyse auf.

Der CSF-RPR-Test als Goldstandard in der Neurolyse-Diagnostik hatte in unserer Kohorte zwar eine hohe Spezifität jedoch eine sehr geringe Sensitivität. Nahezu 80% der Neurolyse-Patienten wurden nicht detektiert, sodass Zweifel am Stellenwert dieses

Testes aufkommen. Unsere Datenanalyse deutet an, dass der CSF-FTA-abs-Test mit einer Sensitivität von 90% nicht geeignet ist, eine Neurolyse sicher auszuschließen.

Ein weiterer wichtiger Liquorparameter zur Vorhersage einer Neurolyse ist die Blut-Liquor-Schrankenstörung, welche unabhängig vom HIV-Status eine signifikante Vorhersagekraft aufweist. Bei HIV-Koinfektion ohne Neurolyse lag die mittlere Proteinkonzentration mit 145 mg/dl deutlich über der Grenze von 40 oder 50 mg/dl, wie in den CDC-Leitlinien und den deutschen Leitlinien zur Identifikation einer wahrscheinlichen Neurolyse empfohlen, und erscheint daher nicht geeignet.

Die deutschen und europäischen Leitlinien sind bezüglich der Erregerdiagnostik im Liquor schwer zu interpretieren. Es scheint an genauen Kriterien für die Diagnose einer Neurolyse unter Berücksichtigung des HIV-Status zu mangeln.

The incidence of Syphilis rises especially in MSM and patients with high risk for HIV. Altered clinical and paraclinical symptoms can occur because of interaction of both pathogens. The objective of this study is to compare clinical symptoms and diagnostic parameters in serum and CSF in HIV-positives and –negatives and to evaluate predictive factors for neurosyphilis.

We studied 67 patients with an active syphilis infection as well as a documented HIV status, lumbar puncture and all necessary parameters available for the diagnosis of a secured or probable neurosyphilis retrospectively. Medical files were analysed for clinical symptoms and findings in serum and CSF including Treponema pallidum particle agglutination test, Rapid Plasma Reagin-test and IgM-ELISA or 19S-IgMFTA-Abs-test.

We found asymptomatic neurosyphilis only in HIV-positives. They seem to be at risk to miss lumbar puncture and therefore proper diagnosis. Primary lesions were more frequent in HIV-positives. Patients with first diagnosis of HIV had more often an ocular involvement than patients with long-time diagnosis. Furthermore there were no differences in clinical symptoms concerning HIV status. Although lately reported in literature  $CD4^+$  T cells  $\leq 350/\mu\text{l}$  and serum RPR-titre  $\geq 1:32$  were not predictive for neurosyphilis in our cohort.

The combined use of German and European guidelines had the best diagnostic efficacy for neurologically asymptomatic neurosyphilis. Three neurologically asymptomatic patients with neurosyphilis missed by German guidelines were detected using European guidelines. All of them had a positive CSF-TPPA-test, which shows a significant predictive power for neurosyphilis in our cohort and in the subgroup of HIV-positives.

The CSF-RPR-test as gold standard in the diagnosis of neurosyphilis had in our cohort admittedly high specificity but very low sensitivity. Nearly 80% of patients with neurosyphilis were not detected, which results in doubts about the value of this test.

Our data analysis indicates that the CSF-FTA-abs-test with a sensitivity of 90% is not appropriate to exclude neurosyphilis safely.

Another important CSF-parameter predicting neurosyphilis is blood-CSF barrier disturbance, which regardless of HIV status has a significant predictive power. For HIV-coinfected patients without neurosyphilis the average protein concentration was 145 mg/dl which is clearly above the limit of 40 or 50 mg/dl as the CDC and German guidelines recommend for identifying probable neurosyphilis and therefore appears not suitable.

The German and European guidelines concerning *Treponema-pallidum*-diagnostics in CSF are difficult to interpret. There seems to be a lack of precise criteria for the diagnosis of neurosyphilis considering the HIV status properly.

## 2 Einleitung

### 2.1 Syphilis allgemein

Syphilis (=Lues) wird durch das Bakterium *Treponema pallidum* der Subspezies *Pallidum* verursacht und kann sowohl sexuell als auch von der Mutter auf das Kind übertragen werden [1-3]. Im Gegensatz zu anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen, kann Syphilis nicht nur durch Sexualkontakt, sondern bereits durch Küssen oder Oralverkehr übertragen werden [4]. Wegen ihrer großen Vielfalt an Symptomen wird die Syphilis auch als „große Imitatorin“ von Hautkrankheiten bezeichnet. Sie konnte bisher nicht ausgelöscht werden, stattdessen steigt die Inzidenz dieser Krankheit in vielen Teilen der Welt – so auch in Deutschland – rapide an (Abbildung 1) [4-5]. Dieser Anstieg wird besonders in wirtschaftlich fortgeschrittenen Ländern, vor allem unter homosexuellen Männern bzw. Patienten mit erhöhtem HIV – Risiko, beobachtet [1-2, 6-9]. Im Jahr 2008 betrafen 63% der dem Center for Disease Control and Prevention der USA (CDC) gemeldeten Fälle primärer oder sekundärer Syphilis Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) [10].

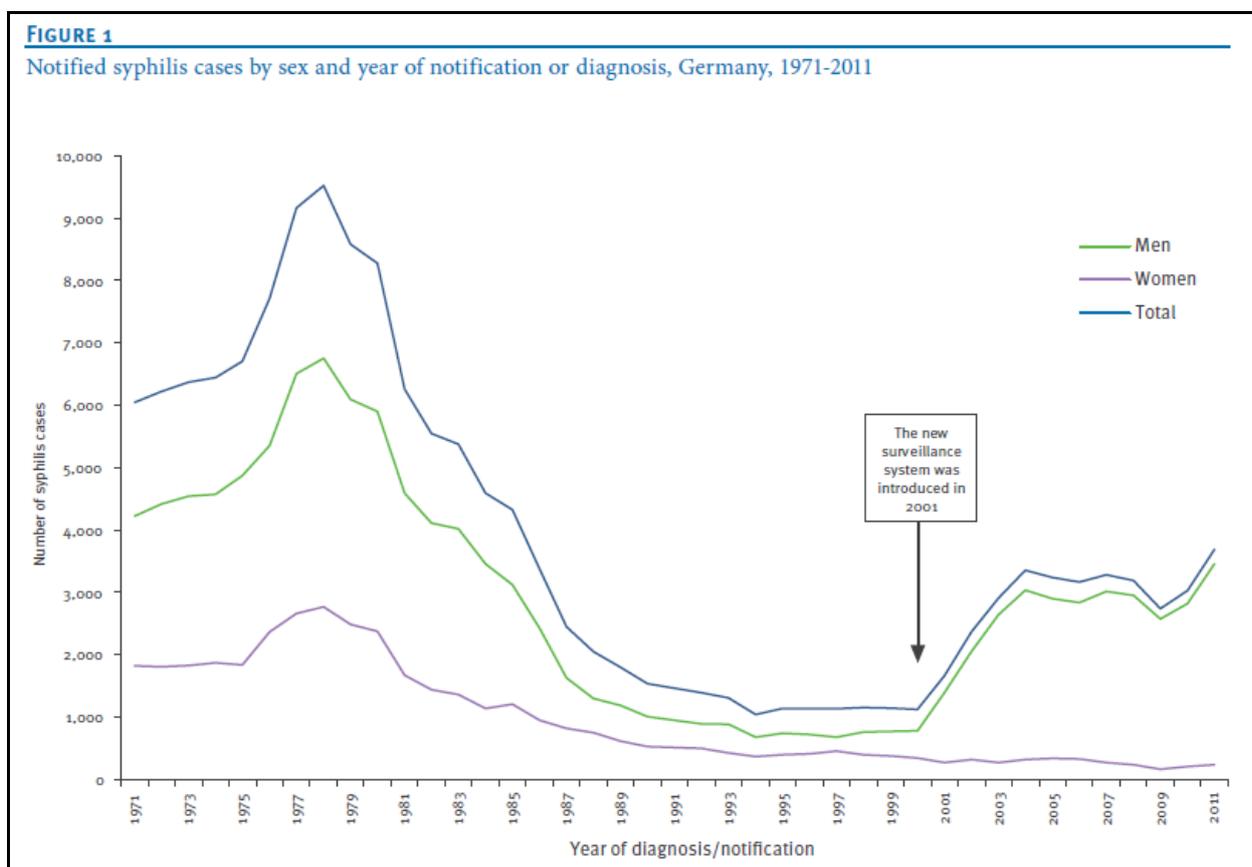


Abbildung 1: Dem Robert-Koch-Institut gemeldete Syphilisfälle in Deutschland von 1971-2011 [5].

## 2.2 HIV-Koinfektion

Eine Koinfektion mit HIV und Syphilis kann relevante medizinische Konsequenzen haben, da dadurch nicht nur die Phasen der Syphilis verändert sein können, sondern auch eine Interaktion zwischen beiden Krankheitserregern stattfinden kann. So kann eine Syphilisinfection durch bestehende Ulzerationen zu einem erleichterten Virustransfer oder durch die Aktivierung verschiedener Zytokine zu einer verstärkten Virusreplikation führen [4, 11].

Die retrospektive Studie von Buchacz et al. untersuchte die Auswirkungen einer Koinfektion auf die HI-Viruslast und die CD4+-Zellzahl. Es stellte sich heraus, dass die Viruslast während einer Syphilisinfection höher war als ohne Koinfektion ( $p = 0,02$ ) und gesunken ist, wenn die Syphilis behandelt wurde ( $p = 0,05$ ). Die CD4+-Zellzahl nahm bei einer Koinfektion signifikant ab ( $p = 0,04$ ) und stieg nach der Syphilis-Behandlung wieder an, wobei dieser Effekt besonders bei Syphilispatienten im sekundären Stadium und Patienten ohne antiretrovirale Therapie beobachtet werden konnte [4, 12-14].

Ein anderer Aspekt ist, dass eine durch HIV geschwächte Immunabwehr das Eindringen der Treponemen in das zentrale Nervensystem erleichtern kann [4]. Eine Studie zeigte, dass bei 23,5 % der HIV-koinfizierten unbehandelten Luespatienten eine Neurosyphilis (=Neurolues) auftrat, während dies nur bei 10 % der unbehandelten Luespatienten ohne HIV-Infektion der Fall war [15]. Eine weitere Studie zeigte, dass Patienten mit einer CD4+-Zellzahl von weniger als 350/ $\mu$ l ein dreifach erhöhtes Risiko für eine Neurolues hatten [16].

Die Liquorparameter können bei HIV-Patienten ebenfalls verändert sein. So haben koinfizierte Patienten häufiger eine Pleozytose (20/46, 43%) als monoinfizierte Patienten (22/99, 22%,  $p < 0,01$ ) sowie häufiger einen positiven VDRL-Test (7/45 (16%) vs. 7/99 (7%)) und eine erhöhte Proteinkonzentration (17/47 (36%) vs. 25/102 (25%)) [17]. Da der VDRL-Test auf Antikörper-Reaktionen basiert, kann dieser bei HIV-Patienten, die oftmals eine Hypergammaglobulinämie haben, häufiger falsch-positiv sein [4].

In einer von dem CDC durchgeführten Literaturübersicht wurden 49 HIV-positive homosexuelle männliche Patienten identifiziert, bei denen innerhalb eines 30-monatigen Zeitintervalls eine symptomatische frühe Neurosyphilis aufgetreten ist. In mehr als der Hälfte dieser Patienten waren die Symptome einer Neurosyphilis die ersten Anzeichen für eine Syphilis-Infektion überhaupt [17].

Unter den homosexuellen HIV-positiven Männern mit einer frühen Syphilis lag das Manifestationsrisiko für eine frühe symptomatische Neurolyues bei 1,7% bzw. das Risiko, 6 Monate nach der Behandlung eine persistierende symptomatische frühe Neurolyues zu entwickeln bei 0,5% (12/2380).

Diese Daten zeigen, wie entscheidend es ist, eine Koinfektion mit *Treponema pallidum* bei HIV-Patienten zu vermeiden [1, 4] bzw. gezielt zu diagnostizieren und zu behandeln.

### **2.3 Stadien der Erkrankung**

Hat man die Syphilis erst einmal erworben, so durchläuft sie vier sich überschneidende Stadien, die als primäre, sekundäre, latente und tertiäre Syphilis bezeichnet werden [4]. Eine Sonderrolle spielt dabei die Neurosyphilis, denn sie kann während jeder dieser Phasen auftreten, wird aber dennoch fälschlicherweise oft zur tertiären Syphilis gezählt [1, 6]. Jede Phase weist bestimmte Symptome, klinische Manifestationen und eine entsprechende Infektiosität auf [4]. Eine Koinfektion mit Syphilis und HIV tritt aufgrund ähnlicher Übertragungsmechanismen und Risikofaktoren bezüglich des sexuellen Verhaltens mit einer Prävalenz von 14 – 36% seit dem HIV-Zeitalter vermehrt auf [18]. Durch eine gleichzeitige Infektion mit HIV können sich die 4 Stadien der Syphilis verändern [4].

Eine ZNS-Beteiligung kann asymptomatisch verlaufen und in jedem Syphilis-Stadium vorkommen, daher sollte die Möglichkeit einer Neurosyphilis bei Patienten mit einer frühen oder späten latenten Syphilis stets berücksichtigt werden [1, 4, 7]. Die symptomatische Neurolyues wird in zwei Gruppen eingeteilt: frühe und späte Syndrome. Die frühen Syndrome haben ihre Ursache in einer durch Treponemen ausgelösten Endarteriitis, Meningitis oder Meningovaskulitis, die meist zerebral oder spinal lokalisiert ist und sich in transienten ischämischen Attacken äußert [1, 4, 7, 19-21].

Die späten Syndrome sind bekannt als generalisierte Parese und Tabes dorsalis, wobei letztere ein progressiver degenerativer Prozess ist, bei dem die Rückenmarkshinterstränge degenerieren, sodass periphere Reflexe erlöschen, Vibrations- und Lageempfinden abgeschwächt werden und es zu einer progressiven Ataxie mit positivem Romberg-Zeichen und breitbasig ataktischem Gangbild kommt [4, 18-20].

Aus bisher unbekanntem Gründen kann es bei 10 – 15% der Patienten zu plötzlich auftretenden heftigen Schmerzen im Bereich des Larynx, Abdomens, der Vagina, des Rektums oder anderer Organe kommen [4, 18]. Bei 75 – 90% der Patienten tritt das

charakteristische Symptom der „blitzartigen“ oder lanzinierenden Schmerzen zumeist in den unteren Extremitäten auf [4, 18-20]. Zu den weiteren klinischen Manifestationen der Neurosyphilis gehören epileptische Anfälle, Aphasie, Paresen, Hyperreflexie, Veränderungen der Persönlichkeit und Einbußen der kognitiven Fähigkeiten sowie okuläre Veränderungen, Hörverlust, Neuropathie, Impotenz und Inkontinenz [22].

Klassische Syndrome einer späten Neurosyphilis, wie die generalisierte Parese oder Tabes dorsalis, treten seltener auf als eine asymptomatische Neurosyphilis, eine Beteiligung des Auges und Hörorgans oder Manifestationen in Form von epileptischen Anfällen [4, 18, 23].

Studien über den natürlichen Verlauf der Syphilis deuten darauf hin, dass die Neurosyphilis bei 4-9% der Syphilis-Patienten ohne HIV-Infektion vorkommt [24]. Es gibt Hinweise darauf, dass sich die Neurosyphilis seit der Einführung der Antibiotika verändert hat [18, 20]. Diese Veränderungen sind teilweise darin begründet, dass bei der antibiotischen Behandlung anderer Infektionen, wie z.B. anderer sexuell übertragbarer Krankheiten, unbeabsichtigt eine frühe Syphilis mitbehandelt wird [20, 25].

## **2.4 Diagnostische Tests in Serum und Liquor**

*Treponema pallidum* kann nicht in einer Zellkultur angezüchtet werden. Serologische treponemenspezifische und nicht-treponemenspezifische Tests werden in den USA als Standardmethode zur Detektion einer Syphilis beschrieben [1]. Nicht-treponemenspezifische Tests messen bei Syphilisinfektion gebildete Cardiolipin-Antikörper und werden zunächst als Suchtests verwendet, um möglichst alle Syphilispatienten zu erfassen. Dabei beträgt die Sensitivität dieser Tests 78 – 86% bei primärer Syphilis, nahezu 100% bei sekundärer Syphilis und 95 – 98% bei latenter Syphilis. Zu diesen nicht-treponemenspezifischen Tests gehört der Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)- und der Rapid Plasma Reagin (RPR)-Test. In der US-Bevölkerung gibt es 1 – 2% falsch-positive Ergebnisse bei nicht-treponemenspezifischen Tests in Assoziation mit Autoimmunerkrankungen, i.v.-Drogenabusus, Tuberkulose, Impfungen, Schwangerschaft, infektiöser Mononukleose, HIV, Rickettsien-Infektion, Infektion mit anderen Spirochäten als *Treponema pallidum* und bakterieller Endokarditis, da auch dabei Antikörper gegen Cardiolipin gebildet werden können[4]. Daher sollte ein positiver nicht-treponemenspezifischer Suchtest immer mit einem treponemenspezifischen Test bestätigt werden. Diese

treponemenspezifischen Tests messen Antikörper gegen *Treponema pallidum*. Dazu gehören der Treponema-Pallidum-Partikel-Agglutinations-Test (TPPA)- oder der Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorption(FTA-abs)-Test [4, 26].

Zusätzlich zu den treponemenspezifischen und nicht-treponemenspezifischen Tests im Serum basiert die Diagnose einer Neurosyphilis auf entsprechenden klinischen Symptomen und Zeichen eines entzündlichen Liquorsyndroms wie einer Pleozytose und/oder erhöhten Proteinkonzentration. Allerdings ist die Interpretation von Liquorparametern häufig schwierig, da es keine standardisierten Kriterien dafür gibt und viele Patienten mit HIV-Koinfektion bereits eine milde Pleozytose im frühen Stadium und eine erhöhte Proteinkonzentration im späten Stadium der HIV-Erkrankung haben [27].

Auch im Liquor werden nicht-treponemenspezifische und treponemenspezifische Tests durchgeführt. Ein nicht-treponemenspezifischer Test im Liquor ist der Cerebrospinal-fluid-VDRL-Test (CSF-VDRL), der, wenn der Liquor nicht sichtbar mit Blut kontaminiert ist, bei einem positiven Ergebnis zu 100% spezifisch ist und damit die Diagnose einer Neurolyues belegt. Allerdings liegt die Sensitivität des CSF-VDRL-Tests bei nur 27 – 70% [26, 28].

Dagegen sind treponemenspezifische Tests sensitiv, aber nicht spezifisch. Marra et al. untersuchten die Sensitivität und Spezifität des Cerebrospinal-fluid-FTA-abs-Tests (CSF-FTA-abs-Test) und fanden heraus, dass der Test alle Patienten mit einem positiven CSF-VDRL-Test und damit einer gesicherten Neurosyphilis detektiert (Sensitivität von 100%)[29]. Einige Autoren empfehlen daher, eine Neurolyues mit einem negativen CSF-FTA-abs-Test auszuschließen [4, 13, 29]. Die Spezifität ist jedoch relativ gering, denn der CSF-FTA-abs-Test detektierte in der Untersuchung von Marra et al. bei nur 13 von 18 gesunden Patienten tatsächlich, dass diese nicht krank sind (Spezifität 72%) [29].

In einer weiteren Studie untersuchten Marra et al. die Sensitivität und Spezifität des CSF-FTA-abs-Tests bei HIV-positiven Patienten. Dabei stellte sich erneut heraus, dass die Sensitivität bei 100 % (7/7 Patienten) lag. Die Spezifität wurde mit 71 % angegeben [30].

Zwei Studien beschreiben, dass der treponemenspezifische Treponema-pallidum-particle-agglutination-Test (TPPA-Test) bei Neurosyphilis-Patienten eine 99,4 - 100%ige Sensitivität hat, wobei zur Spezifität keine genaue Aussage getroffen wurde [31-32].

Weiterhin hat sich der ITPA (intrathekal produzierte *Treponema pallidum*-Antikörper)-Index in den Leitlinien der Deutschen STD (Sexually Transmitted Diseases) Gesellschaft zur Diagnostik und Therapie der Syphilis durchgesetzt, der sich aus dem Verhältnis von TPPA-Titern zu IgG-Werten in Liquor und Serum berechnet: Bei fehlender Antikörperproduktion gegen *Treponema pallidum* im ZNS beträgt der ITPA-Index  $\leq 2,0$ . Ein Wert  $> 2,0$  deutet auf eine spezifische Antikörpersynthese im ZNS hin, ein Wert  $> 3,0$  beweist sie mit hoher Reliabilität (Sensitivität 84 %, Spezifität 100 %). Falsch negative Befunde kommen gelegentlich bei ZNS-Befall im Sekundärstadium und bei vaskulitischer Neurosyphilis vor. Allerdings ist der ITPA-Index nicht als Aktivitätsparameter geeignet, da er sich nach der Therapie erst im Verlauf von Jahren bis Jahrzehnten wieder normalisiert. Als Aktivitätsparameter für eine Neurolyues kommen ein positiver VDRL- oder RPR-Test im Liquor sowie ein spezifischer IgM-Antikörperbefund im Liquor oder eine Liquor-Pleozytose in Frage. Zusätzlich sollte die Blut-Liquor-Schrankenfunktion berücksichtigt werden [33].

## **2.5 Neurosyphilis und Liquorpunktion**

*Treponema pallidum* dringt während der Erkrankung früh in das zentrale Nervensystem ein, führt aber nur bei einem Teil der infizierten Personen zu einer andauernden Infektion. Das Risiko, eine symptomatische Neurosyphilis zu entwickeln, steigt, wenn Patienten mit persistierender Infektion oder asymptomatischer Meningitis mit einem Medikament behandelt werden, das keine ausreichend hohen ZNS-Konzentrationen zur Tötung des Bakteriums erreicht [1].

Studien aus dem frühen 20. Jahrhundert zeigten, dass 70% der Patienten mit einer frühen Syphilis eine Pleozytose und eine erhöhte Proteinkonzentration im Liquor hatten und dass diese Parameter prädiktiv für die Entwicklung einer Neurosyphilis waren [1, 18]. Obwohl Liquorpunktionen relativ sicher sind, besteht doch ein gewisses Risiko für Komplikationen wie Kopfschmerzen als Folge eines Liquorunterdrucksyndroms und sehr selten Blutungen oder auch der Verletzung von Nerven. Dennoch ist eine Liquoruntersuchung notwendig, bevor die Diagnose Neurosyphilis gestellt werden kann [22, 34]. Zwar gibt das CDC der USA Leitlinien vor, wann eine Liquorpunktion durchzuführen ist, jedoch gibt es Experten, die andere Kriterien bei dieser Entscheidung für geeigneter halten [1, 4, 8, 18, 24, 35].

Die US-Leitlinien des CDC empfehlen eine Liquorpunktion bei Patienten mit neurologischen oder ophthalmologischen Symptomen, Nachweis einer aktiven tertiären

Syphilis, z.B. Aortitis oder Gumma, Behandlungsmisserfolg, welcher anhand persistierender bzw. fluktuierender nicht-treponemenspezifischer Testtiter (Serum-RPR/VDRL-Test) oder persistierender bzw. wieder auftretender Symptome definiert wird, und HIV-Infektion mit später latenter Syphilis oder Syphilis mit unbekannter Dauer [19, 24, 36]. Weiterhin empfehlen die Leitlinien für Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprechen und z.B. eine latente Syphilis mit einem nicht-treponemenspezifischen Serumtesttiter von  $\geq 1:32$  haben, eine Liquorpunktion [18, 24, 37]. Die europäischen Leitlinien empfehlen ebenfalls eine Liquorpunktion bei Patienten mit Symptomen einer tertiären Syphilis, neurologischer Beteiligung und bei HIV-Patienten mit einer späten latenten Syphilis bzw. einer Syphilis unbekannter Dauer. Einige Forscher empfehlen, wegen des Risikos einer fehlschlagenden Behandlung oder eines Rückfalls in frühere Stadien, eine Liquorpunktion bei allen HIV-Patienten unabhängig vom Syphilis-Stadium [9, 25, 38]. Andere wiederum befürchten eine negative Entwicklung für das ZNS und empfehlen daher eine Liquorpunktion bei allen HIV-Patienten mit einer mehr als ein Jahr andauernden Syphilis und einem nicht-treponemenspezifischen Serumtesttiter  $\geq 1:32$  bzw. bei HIV-Patienten mit dringendem Verdacht auf Neurosyphilis und hohem nicht-treponemenspezifischen Serumtesttiter [1, 4, 8-9, 16, 24, 35]. Die konservativste Expertenmeinung ist, dass eine Liquorpunktion bei allen Patienten mit einem Serum-RPR-Titer  $\geq 1:32$  und / oder einer CD4+-Zellzahl  $\leq 350$  Zellen /  $\mu\text{l}$  durchgeführt werden sollte. Nur so würden alle Patienten mit einer Neurosyphilis für eine Liquorpunktion berücksichtigt (Sensitivität 100%). Eine Neurolyse mit diesen Parametern sei unabhängig vom Krankheitsstadium, einer vorherigen Syphilisbehandlung und dem HIV-Status, signifikant häufiger [8, 16, 24].

Die Nachteile des o.g. Vorgehens sind allerdings, dass möglicherweise unnötige Liquorpunktionen durchgeführt werden und man Patienten „überdiagnostiziert“, bei denen die ZNS-Infektion sonst spontan abklingen würde. Jedoch ist nicht vorhersagbar, auf welche Patienten das zutrifft [9]. Des Weiteren ist nicht ausreichend geklärt, ob Patienten mit einer frühen Syphilis und einer asymptomatischen Neurosyphilis bereits ausreichend auf eine Standard-Syphilis-Behandlung ansprechen [22].

Nach Brown et al. sollte eine Neurolyse bei jedem Patienten mit neurologischen Symptomen oder Anzeichen einer ZNS-Beteiligung unabhängig von dem Stadium der Erkrankung in Betracht gezogen werden. Das gleiche gilt für alle Patienten mit später latenter oder tertiärer Syphilis. Des Weiteren sollte der Verdacht auf Neurosyphilis bei allen Patienten bestehen, die bereits wegen Neurosyphilis behandelt wurden, auf eine

Behandlung einer primären, sekundären oder latenten Syphilis nicht angesprochen haben oder zusätzlich mit HIV infiziert bzw. aus einem anderen Grund immunsupprimiert sind [39].

Da die Läsionen der primären Syphilis schmerzlos sind und ohne Behandlung innerhalb von zwei bis sechs Wochen heilen, bleiben sie oft unbemerkt [39]. Ebenso wird das Exanthem der sekundären Syphilis von den Patienten nicht als Zeichen einer Syphilis interpretiert. Das führt dazu, dass die Patienten meist nicht einschätzen können, wann der Zeitpunkt der Infektion war, sodass es für den behandelnden Arzt schwierig ist, herauszufinden, in welchem Stadium der Patient sich gerade befindet. Die derzeit von der CDC empfohlenen auf dem Syphilisstadium basierenden Kriterien bei der Entscheidung für oder gegen eine Liquorpunktion könnten inadäquat sein, wenn das Ziel eine Identifizierung einer asymptomatischen Neurosyphilis ist, um Langzeitschäden zu minimieren [8].

Eine Alternative ist es, die Syphilis-Patienten mit HIV-Infektion mit einer Antibiotika-Dosis zu behandeln, die ausreichend hohe Konzentrationen im Liquor erreicht. Zwar erreichen intravenös oder intramuskulär injizierte Penicilline dieses Ziel bereits, jedoch erfordern sie eine tägliche Injektion über mehrere Wochen, die für ambulante Patienten nur schwer umzusetzen ist [25, 38].

Letzten Endes sollte eine Syphilistherapie nicht zuletzt von dem Wissen über eine ZNS-Beteiligung sowie eine gleichzeitige HIV-Infektion geleitet sein [9].

## **2.6 Fragestellung**

In dieser Arbeit möchte ich mittels einer retrospektiven Datenanalyse den Stellenwert der Liquordiagnostik zur Evaluierung einer Neurolyues bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten untersuchen. Da die Entscheidung für eine Liquorpunktion und insbesondere der Zeitpunkt umstritten ist, soll in dieser Arbeit diskutiert werden, wann eine Liquorpunktion durchgeführt werden sollte, um eine Neurolyues zu diagnostizieren. Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Wie spezifisch ist die Liquordiagnostik in der Diagnostik der Neurolyues?
2. Wie unterscheiden sich die diagnostischen Parameter bei Lyuespatienten mit und ohne HIV-Koinfektion und ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Testspezifitäten im Erregernachweis? Wie ist die Sensitivität des CSF-VDRL-

bzw. -RPR-Tests in der Diagnose Neurolues in dem hier untersuchten Patientenkollektiv und gibt es einen Unterschied bei HIV-positiven und –negativen Patienten?

3. Wie unterscheiden sich HIV-positive von HIV-negativen Patienten hinsichtlich ihrer klinischen Luesmanifestation? Haben HIV-Patienten häufiger eine neurologisch asymptomatische oder symptomatische Neurolues als HIV-negative Patienten?
4. Sollte das diagnostische Schema zum Ausschluss einer Neurolues bei HIV-Patienten im Vergleich zu nicht HIV-Infizierten und in Abhängigkeit von ihrem Immunstatus angepasst werden? Welchen Stellenwert hat dabei der Nachweis eines entzündlichen Liquorsyndroms?
5. Lassen sich prädiktive Parameter im Serum für eine Neurolues mit und ohne HIV-Infektion definieren?
6. Welche Rolle spielen die in den USA verwendeten CDC-Leitlinien und die europäischen Leitlinien im Vergleich zu den deutschen Leitlinien? Können damit mehr Neurolues-Fälle diagnostiziert werden?

## **3 Methoden**

### **3.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Patienten, deren Liquor und Serum von 2000 bis 2012 in der Charité-Berlin auf eine Luesinfektion untersucht wurden und bei denen eine aktive Luesinfektion im Serum nachgewiesen werden konnte, wurden mit in die Arbeit eingeschlossen.

Zur Syphilisdiagnostik wurden folgende Tests verwendet: Treponema pallidum Partikel Agglutinationstest (Serodia® TP•PA), Rapid Plasma Reagin-Test (RPR-nosticon® II, BioMérieux), IgM-ELISA oder 19S-IgMFTA-Abs-Test.

Folgende Serum-Kriterien wurden angewendet, um eine Syphilis zu diagnostizieren:

1. Positiver TPPA-Titer ( $\geq 1:80$ )

UND

2. FTA-abs-Test ODER IgM-FTA-abs-Test positiv.

Es wurden ausschließlich Patienten in die Studie eingeschlossen, die diese Kriterien erfüllt haben.

Patienten, bei denen weder im Liquor noch im Serum eine Luesinfektion nachgewiesen werden konnte oder bei denen bei bestehender aktiver Luesinfektion keine Liquorpunktion durchgeführt wurde, sind aus der Arbeit ausgeschieden.

Die Krankengeschichten der Patienten wurden retrospektiv hinsichtlich der Ursache für die Liquorpunktion und Symptomatik der Patienten untersucht sowie die Daten der serologischen Untersuchungen im Serum und Liquor ausgewertet.

### **3.2 Datenauswertung**

Um die Unterschiede zwischen verschiedenen Untergruppen zu untersuchen, wurden die folgenden Variablen bei der Durchsicht der Krankengeschichten, soweit vorhanden, erhoben:

- Alter bei Liquorpunktion (errechnete Variable aus Datum der Liquorpunktion und Geburtsdatum)
- Geschlecht
- Vorhandensein einer HIV-Infektion, sowie bei Vorliegen einer Infektion:

- Immunstatus (CD4+-Helferzellzahl absolut, CD4+-Helferzellzahl in %, HIV Viruslast in Serum und Liquor)
  - Dauer der Infektion (Erstdiagnose oder Dauerinfektion > 12 Monate)
- Neurologische Symptome, die bei einer Neurolyse auftreten können, wurden ebenfalls bei der Durchsicht der Krankengeschichten erhoben [4, 22]:
  - Fokale Defizite:
    - z.B. Dysarthrie/Aphasie, Schwindel, kognitive Störungen, okuläre Mitbeteiligung, Gangstörung, Hemisyndrom, Inkontinenz, Hirnnervenbeteiligung und andere
  - affektive Störungen: z.B. Depression
  - Schmerzen: z.B. neuropathische Schmerzen, Kopfschmerzen
  - Fatigue
  - quantitative Bewusstseinsstörungen
  - epileptische Anfälle
  - neurologisch asymptomatisch
- Serum-Parameter
  - TPPA-Titer
  - RPR-Titer
  - IgM-FTA-abs-Test
  - FTA-abs-Test
- Liquor-Parameter:
  - Erythrozytenzahl /  $\mu\text{l}$ , Leukozytenzahl /  $\mu\text{l}$ , Proteinkonzentration in mg/dl, Glukose, Laktat, Lokale IgG-Synthese in %, Lokale IgM-Synthese in %, Lokale IgA-Synthese in %, oligoklonale Banden, Albuminquotient
  - Subgruppen bezüglich der entzündlichen Reaktion:
    - Gruppe 1: entzündliches Liquorsyndrom (Pleozytose mit/ohne Schrankenstörung mit/ohne intrathekalere Immunglobulinsynthese)
    - Gruppe 2: isolierte Schrankenstörung
    - Gruppe 3: isolierte intrathekale Immunglobulinsynthese
    - Gruppe 4: Normalbefund im Liquor

- TPPA-Titer
- ITPA-Index  

$$= [\text{TPPA-Titer(Liquor)} : \text{Gesamt-IgG(Liquor)}] \times [\text{Gesamt-IgG(Serum)} : \text{TPPA-Titer(Serum)}]$$
- RPR-Titer
- IgM-FTA-abs-Test
- FTA-abs-Test
- Subgruppen bezüglich der Aktivität der Neurolyues:
  - Gruppe A: Aktive Neurolyues
    - Gruppe A1: symptomatische Neurolyues (nach klinischen und laborchemischen Kriterien gesichert)
    - Gruppe A2: asymptomatische Neurolyues (nach laborchemischen Kriterien gesichert, keine neurologischen Symptome)
    - Gruppe A3: Neurolyues wahrscheinlich (nach klinischen Kriterien und entzündliches Liquorsyndrom)
  - Gruppe B: Inaktive Neurolyues (isoliert ITPA > 2)
- Therapie
- Mögliche antibiotische Vorbehandlung (im Sinne einer antibiotischen Therapie einer zuvor aufgetretenen Luesinfektion)

Des Weiteren wurden diese Patienten hinsichtlich einer möglichen Neurolyues untersucht.

Entsprechend der Leitlinie der Deutschen STD Gesellschaft zur Diagnostik und Therapie der Syphilis wurden folgende Kriterien im Liquor angewendet, um eine Neurosyphilis als *gesichert* zu diagnostizieren [33]:

1. ITPA-Index > 2
- UND
2. IgM-FTA-abs-Test im Liquor positiv ODER RPR-Titer im Liquor > 1:1 ODER Entzündliches Liquorsyndrom [Pleozytose > 4 Zellen/ $\mu$ l ODER Schrankenstörung]

Eine Neurosyphilis wurde nach den Kriterien der Deutschen STD Gesellschaft zur Diagnostik und Therapie der Syphilis als *wahrscheinlich* angesehen, wenn zwei der nachfolgenden Punkte 1. – 3. zutrafen und zusätzlich immer Punkt 4 erfüllt war [33]:

1. Chronisch-progredienter Verlauf einer neurologisch-psychiatrischen Symptomatik mit Phasen von Verschlechterung und Teilremission.
2. Pathologische Liquorbefunde mit gemischtzelliger oder mononukleärer Pleozytose ( $> 4 \text{ c}/\mu\text{l}$ ), Blut-Liquor-Schrankenstörung (Gesamtprotein  $> 0,5\text{g/l}$  oder Albumin-Quotient  $> 7,8$ ) und /oder IgG-dominanter Immunreaktion im ZNS.
3. Günstige Beeinflussung von Krankheitsverlauf und/oder pathologischen Liquorbefunden (v.a. Pleozytose und Schrankenstörung) durch Antibiotikatherapie.
4. Positiver Ausfall des TPHA-(oder TPPA-)Tests und des FTA-ABS-Test im Serum.

Punkt 4 trifft auf alle in die Studie eingeschlossenen Patienten zu, da dieser als Einschlusskriterium für die Arbeit verwendet wurde. Der 3. Punkt kann retrospektiv nicht beurteilt werden, da der Krankheitsverlauf nicht beobachtet wurde.

Patienten, auf die die ersten beiden Punkte zutreffen, wurden als Patienten mit wahrscheinlicher Neurolyues angesehen.

Im Weiteren wurden die Patientendaten, auf die entweder die Kriterien einer *gesicherten* oder *wahrscheinlichen* Neurolyues angewendet werden konnten, analysiert. Die Diagnosestellung des Klinikers wurde nicht als Parameter berücksichtigt.

Zusätzlich werden die ermittelten Ergebnisse mit der Anwendung der europäischen Leitlinien sowie der Kriterien nach Marra et al. auf Basis der CDC-Leitlinien mit den zur Verfügung stehenden Daten verglichen.

Nach den Europäischen Leitlinien zum Management der Syphilis wurden folgende Kriterien im Liquor zur Diagnose einer Neurolyues festgelegt:

- 1) TPPA- und/oder FTA-abs-Test positiv und 2) Liquorpleozytose ( $> 5\text{--}10/\text{mm}^3$ ) oder Positiver VDRL-/RPR-Test [40].

Diese Angabe wurde folgendermaßen interpretiert:

(TPPA- ODER FTA-abs-Test im Liquor positiv) UND (Liquorpleozytose  $> 10/\text{mm}^3$  ODER positiver VDRL-/RPR-Test im Liquor), wobei ein CSF-RPR-Titer  $> 1:1$  als positiv festgelegt wurde.

Hierbei sei folgendes bezüglich des TPPA-Tests im Liquor angemerkt: In den aktuellen Leitlinien wird, außer in den britischen Guidelines von 2008, keine Angabe dazu gemacht, ab welchem Titer ein TPPA-Test im Liquor als positiv gilt. Es wird zwar darauf hingewiesen, dass eine Neurolyues bei einem TPPA-Titer  $< 640$  unwahrscheinlich ist, jedoch geht nicht sicher daraus hervor, ob sich dieser Titer auf eine Serum- oder Liquoruntersuchung bezieht. In den europäischen Leitlinien beispielsweise wird in nahezu der gleichen Formulierung von dem TPHA-Titer  $< 640$  im Serum gesprochen [33, 36, 40-41]. Möglicherweise ist die Aussage in den UK Guidelines entsprechend auf den TPHA- und nicht den TPPA-Test bezogen. Lediglich eine Arbeit hat den TPPA-Test im Liquor genauer untersucht und einen Titer  $> 1:20$  als positiv festgelegt [42]. Castro et al. untersuchten zwar die Sensitivität des TPPA-Tests im Liquor, es ist dabei jedoch immer nur von einem positiven Testergebnis und nie von einem positiven Titer, der einen Wert überschreitet, die Rede [31]. Nach unserem gegenwärtigen Wissen liegt keine weitere Arbeit vor, die die Überschreitung eines bestimmten CSF-TPPA-Testtiters als positives Testergebnis klassifiziert. Daher werden für die Untersuchungen in dieser Arbeit CSF-TPPA-Titer  $> 1:20$  (bzw.  $> 1:16$ ) als positiv gewertet.

Zusätzlich zu den deutschen und europäischen Leitlinien, finden die Kriterien des CDC insbesondere in den USA Verwendung. Marra et al. wendeten die CDC-Kriterien zur Diagnose einer Neurosyphilis folgendermaßen an:

Gesicherte Neurosyphilis:

- 1) Syphilis in jedem Stadium UND 2) ein reaktiver Liquor-VDRL-Test.

Wahrscheinliche Neurosyphilis:

- 1) Syphilis in jedem Stadium; 2) ein nicht-reaktiver Liquor-VDRL-Test; 3) Liquorproteinerhöhung ODER Pleozytose ohne andere Ursache für diese Liquorveränderungen UND 4) klinische Symptome oder Anzeichen passend zu einer Neurosyphilis ohne andere bekannte Ursache für diese Auffälligkeiten.

Marra et al. definierten die zu einer Neurosyphilis passenden Liquorveränderungen in ihren Studien wie folgt:

Pleozytose  $> 20$  Zellen/ $\mu$ l UND reaktiver Liquor-VDRL-Test [43].

### 3.3 Statistik

Die metrischen Variablen „Alter“, „Leukozytenzahl/ $\mu\text{l}$ “, „Proteinkonzentration in  $\text{mg/dl}$ “ und „ITPA-Index“ wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft.

Zum Vergleich der Liquorparameter „Leukozytenzahl/ $\mu\text{l}$ “, „Proteinkonzentration in  $\text{mg/dl}$ “ und „ITPA-Index“ der Gruppen „HIV-Positiv“ und „HIV-Negativ“ wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Dies ist ein Test, der die Gleichheit von zwei unabhängigen nicht normalverteilten Stichproben testet. Die übrigen Lues-Tests im Liquor wurden in den beiden Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. bei kleineren Stichproben mittels Exaktem Test nach Fisher verglichen.

Zum Vergleich der Variable „Alter“ in den Gruppen „HIV-Positiv“ und „HIV-Negativ“ wurde ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige nicht normalverteilte Variablen verwendet.

Mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. bei kleineren Stichproben mittels Exaktem Test nach Fisher wurde in den beiden Gruppen „HIV-Positiv“ und „HIV-Negativ“ das Auftreten einer Neurolues sowie das Auftreten klinischer und vor allem neurologischer Symptome verglichen. Die beiden Gruppen wurden mit diesen Testverfahren ebenfalls auf Unterschiede in den Serum-Parametern und –Tests sowie auf einen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer Hepatitis C-Koinfektion getestet. Dabei wurde zusätzlich verglichen, ob sich Patienten mit HIV-Erstdiagnose und –Dauerdiagnose (HIV seit mindestens einem Jahr bekannt) unterscheiden.

In den Gruppen „männlich“ und „weiblich“ wurden ebenfalls Liquorparameter mittels Mann-Whitney-U-Test sowie Lues-Tests in Serum und Liquor und das Auftreten einer Neurolues sowie neurologische Symptome mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Exaktem Test nach Fisher verglichen.

Der RPR-Test im Serum wurde mittels Kreuztabelle auf seine Aussagekraft als „Prädiktor“ einer Neurolues ab einem Titer von  $\geq 1:32$  untersucht. Ebenso wurde eine „ $\text{CD4}^+$ -Helferzellzahl  $\leq 350/\mu\text{l}$ “ auf die Prädiktivität einer Neurolues in einer Kreuztabelle untersucht. Dabei wurden sowohl der positive und negative prädiktive Wert, als auch die Sensitivität und Spezifität dieser Tests einzeln und in Kombination miteinander berechnet.

Die Sensitivität des RPR-Tests im Liquor bei der Diagnosestellung einer Neurolyues wurde mittels Kreuztabelle errechnet.

Zur Evaluierung eines Unterschieds zwischen den Häufigkeiten des Auftretens einer asymptomatischen oder symptomatischen Neurolyues bei HIV-positiven und –negativen Patienten wurde aufgrund der kleinen Stichprobe der Exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Die Korrelation verschiedener Serum- und Liquorparameter sowie der Tests in der Erregerdiagnostik mit dem Auftreten einer Neurolyues wurde mittels binär logistischer Regressionsanalyse überprüft und die Odds Ratio ermittelt.

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistik-Programm IBM SPSS Statistics 18 und 19 durchgeführt. P-Werte  $< 0.05$  wurden als statistisch signifikant gewertet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika allgemein

Es wurden 89 Patienten, die zwischen 2000 und 2012 an der Charité Berlin wegen einer Syphilis untersucht und lumbalpunktiert wurden, in die retrospektive Studie eingeschlossen. Darunter waren 80 Männer und 9 Frauen.

Bei 75 der 89 Patienten konnte retrospektiv eine Aussage über den HIV-Status gemacht werden. Darunter waren 67 Patienten, für die alle notwendigen Daten für die Diagnosestellung einer entweder gesicherten oder wahrscheinlichen Neuroloues vorlagen. Hierunter befanden sich 35 HIV-positive und 32 HIV-negative Patienten. Bei den restlichen 22 Patienten wurde entweder kein HIV-Test oder –Status dokumentiert oder es lagen nicht ausreichend Daten vor, um entweder eine gesicherte oder wahrscheinliche Neuroloues zu diagnostizieren.

Nach Anwendung des Shapiro-Wilk-Tests wurde die Nullhypothese, dass bei den metrischen Variablen eine Normalverteilung vorliegt, verworfen. Somit liegt keine Normalverteilung der metrischen Variablen vor.

Insgesamt führte die Liquordiagnostik bei den verbliebenen 67 Patienten in 13 Fällen zur Diagnose einer gesicherten Neuroloues, wobei dies sechs HIV-positive und sechs HIV-negative Männer sowie eine HIV-negative Frau betraf. Bei weiteren 25 Fällen führte die Liquordiagnostik zur Diagnose einer wahrscheinlichen Neuroloues, darunter eine HIV-negative Frau, sieben HIV-negative und 17 HIV-positive Männer.

Im Folgenden werden alle Werte auf die 67 Patienten bezogen, die sowohl einen bekannten HIV-Status haben als auch alle Kriterien zur Diagnosestellung einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neuroloues erfüllen.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Syphilitests und Liquorparameter bei den 67 in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten aufgeteilt nach HIV-Status und retrospektiver Diagnose einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neuroloues.

Parameter in Serum und Liquor	Neurosyphilis + n=38				Neurosyphilis - n=29			
	HIV + n = 23		HIV - n = 15		HIV + n = 12		HIV - n = 17	
		n		n		n		n
Leukozyten im Liquor in Zellen/ $\mu$ l (Mittelwert/Messbereich)	87 (1 - 511)	23	32 (4 - 165)	15	9 (0 - 33) n. v.	11 1	9 (1 - 50) n. v.	16 1
Liquorprotein in mg/dl (Mittelwert/Messbereich)	129 (40 - 928)	23	86 (14 - 437)	15	145 (23 - 650)	11 1	43 (25 - 60) n. v.	16 1
Albuminquotient (Mittelwert/Messbereich)	12 (3,2 - 31,4) n. v.	20 3	8,4 (2,7 - 15,9) n. v.	14 1	6,1(3,1 - 15,7) n. v.	11 1	6,4 (3,6 - 10,7) n. v.	14 3
Oligoklonale Banden im Liquor	pos. neg. n. v.	11 8 4	pos. neg. n. v.	8 5 2	pos. neg. n. v.	9 2 1	pos. neg. n. v.	6 8 3
Serum RPR-Titer (Median/ Messbereich)	1:32 (1:1 - 1:1024)	21 2 neg.	1:16 (1:2 - 1:512)	13 2 neg.	1:32 (1:4 - 1:128)	11 1 neg.	1:16 (1:2 - 1:256)	14 2 neg.
Liquor RPR-Titer (Median/ Messbereich)	1:8 (1:8 - 1:512) neg.	5 18	1:2/1:4 (1:1 - 1:4) neg.	4 11	neg.	12	neg. pos.	16 1
ITPA-Index (Mittelwert/Messbereich)	4,1 (0 - 30,9) n. v.	21 2	5 (0,1 - 15,2) n. v.	13 2	0,9 (0 - 5,8)	12	1 (0,1 - 3,7) n. v.	16 1
CD4+-Helferzellzahl in Zellen/ $\mu$ l (Mittelwert/Messbereich)	333 (60 - 780) n. v.	18 5	/	/	320 (41 - 611) n. v.	10 2	/	/

Tabelle 1: Syphilistests und Liquorparameter bei retrospektiv gesicherter oder wahrscheinlicher Neurolyues aufgeteilt nach HIV-Status. neg. negativ; pos. positiv; n. v. nicht verfügbar

## 4.2 Vergleich Frauen und Männer

Insgesamt wurden 5 Frauen und 62 Männer mit einer komorbiden HIV-Infektion analysiert. Das mediane Alter bei Lumbalpunktion in der Gruppe männlich betrug 42,5 Jahre (22 – 73 Jahre), in der Gruppe weiblich lag das mediane Alter bei 30 Jahren (23 – 89 Jahre). Der Unterschied zwischen männlich und weiblich bezüglich des mittleren Alters war insignifikant ( $p=0.728$ ).

Der HIV-Status unterscheidet sich nach Exaktem Test nach Fisher bei kleinen Stichproben nicht signifikant zwischen männlich und weiblich ( $p=0.151$ ).

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Symptome und den HIV-Status (Tabelle 2).

<b>Lues-Symptome und HIV-Status in Abhängigkeit vom Geschlecht</b>				
<b>Symptome</b>	<b>Geschlecht</b>		<b>Gesamt</b>	<b>Statistische Auswertung (Exakter Test nach Fisher)</b>
	<b>weiblich</b>	<b>männlich</b>		
Primäraffekt	0	4	4	$p=0.728$
Ausschlag	2	28	30	$p=0.600$
Lymphadenitis	0	14	14	$p=0.297$
Fieber	0	8	8	$p=0.518$
okuläre Mitbeteiligung (Uveitis, Neuroretinitis, Chorioretinitis)	1	6	7	$p=0.434$
Hepatitis C-Infektion	0	2	2	$p=0.739$
HIV-Status positiv	1	34	35	$p=0.151$
Neurolues	2	36	38	$p=0.372$
<b>Gesamt</b>	<b>5</b>	<b>62</b>	<b>67</b>	

Tabelle 2: Lues-Symptome und Neurolues bei 35 HIV-positiven und 32 HIV-negativen Patienten.

### Klinik

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei den neurologischen Symptomen und der Ausprägung einer Neurolues nachweisen (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3).

### Neurologische Symptome

Neurologische Symptome	weiblich	männlich	Gesamt	Statistische Auswertung (Exakter Test nach Fischer)
Dysarthrie / Aphasie	1	4	5	p=0.330
Drehschwindel / Schwankschwindel	0	5	5	p=0.670
kognitive Störung	0	1	1	p=0.925
Sehstörung	0	10	10	p=0.434
epileptischer Anfall	1	2	3	p=0.211
Schmerzen	1	15	16	p=0.657
Kopfschmerzen	1	10	11	p=0.604
Myalgien	0	2	2	p=0.855
PNP	0	4	4	p=0.728
neuropathische Schmerzen (nicht PNP)	0	2	2	p=0.855
Gangataxie / Gangunsicherheit	2	7	9	p=0.130
Fatigue	0	4	4	p=0.728
Hemisyndrom	1	5	6	p=0.384
Inkontinenz (Stuhl/Urin)	0	2	2	p=0.855
delirantes Syndrom oder quantitative Bewusstseinsstörung	1	2	3	p=0.211
Depression	0	5	5	p=0.670
Mononeuropathie	0	10	10	p=0.434
Tabes dorsalis	1	1	2	p=0.145
anderes fokalneurologisches Defizit	1	7	8	p=0.482
Gesamt	5	62	67	

Tabelle 3: neurologische Symptome in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Insgesamt ist die Stichprobe der Frauen mit nur fünf Patientinnen sehr klein, sodass Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „weiblich“ und „männlich“ kritisch

betrachtet werden sollten und eventuell auf die kleine Größe der Stichprobe zurückzuführen sind, da die Verlässlichkeit der Tests mit dem Stichprobenumfang abnimmt.

### Liquor

Für die Liquorparameter Albuminquotient, Leukozytenzahl, Gesamtprotein, Laktat, Glukose und Antikörperindex ergibt sich kein geschlechtsbezogener signifikanter Unterschied. Das gleiche gilt für den TPPA- und RPR-Test im Liquor sowie für die Schrankenstörung und oligoklonalen Banden im Liquor.

## **4.3 HIV-positive und –negative Patienten**

Die Ergebnisse in diesem Teil beziehen sich ausschließlich auf die 67 Patienten mit bekanntem HIV-Status, bei denen alle Daten zur Diagnosestellung einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolyse vorlagen. Die übrigen 22 Patienten, deren HIV-Status retrospektiv nicht bekannt ist oder bei denen Daten zur Diagnosestellung einer entweder gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolyse fehlten, wurden nicht berücksichtigt.

Insgesamt waren 32 Patienten HIV-negativ und 35 Patienten HIV-positiv. Bei 28 der HIV-positiven Patienten konnte retrospektiv die CD4+-Helferzellzahl ermittelt werden, die bei 15 Patienten  $\leq 350/\mu\text{l}$  und bei 13 Patienten  $> 350/\mu\text{l}$  war. Bei 6 Patienten wurde die Viruslast in Serum und Liquor, bei 19 Patienten nur im Serum und bei zwei Patienten nur im Liquor dokumentiert. Dabei reichte die Viruslast im Serum von <Nachweisgrenze bis 2.500.000 cop./ml und im Liquor von 142 bis 330.000 cop./ml.

Die HIV-Diagnose wurde bei 16 Patienten etwa zeitgleich mit der Syphilisinfektion gestellt, bei 18 Patienten bestand die HIV-Infektion seit mindestens einem Jahr. Retrospektiv kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie viele der HIV-Patienten eine antiretrovirale Therapie zum Zeitpunkt der Luesdiagnose erhielten.

### **4.3.1 Altersverteilung**

Das mediane Alter der HIV-positiven Gruppe betrug 40 Jahre (22 – 69 Jahre), das der HIV-negativen Gruppe 45 Jahre (23 – 89 Jahre). Die beiden Gruppen HIV positiv und HIV negativ unterscheiden sich in der Variable Alter nicht signifikant voneinander ( $p=0.269$ ).

### 4.3.2 Symptome

Die Symptome stellten sich in den Gruppen „HIV-Positiv“ und „HIV-Negativ“ folgendermaßen dar (Tabelle 4):

**Lues-Symptome und HIV-Status**

Symptome	HIV-Status		Gesamt	Statistische Auswertung (Exakter Test nach Fischer)
	negativ	positiv		
Primäraffekt	0	4	4	p=0.068
Ausschlag	15	15	30	p=0.466
Lymphadenitis	6	8	14	p=0.457
Fieber	2	6	8	p=0.160
okuläre Mitbeteiligung (Uveitis, Neuroretinitis, Chorioretinitis)	3	4	7	p=0.551
Neurolues	15	23	38	p=0.095
Gesamt	32	35	67	

Tabelle 4: Lues-Symptome und Neurolues bei 35 HIV-positiven und 32 HIV-negativen Patienten.

Das Auftreten eines Primäraffekts war bei HIV-infizierten knapp insignifikant häufiger als bei HIV-negativen Patienten (p=0.068). Bei den weiteren Symptomen zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Eine okuläre Mitbeteiligung im Sinne einer Uveitis, Neuro- oder Chorioretinitis war häufiger bei Lues-Patienten mit HIV-Erstdiagnose (4/16, 25%) als bei Patienten mit HIV-Dauerdiagnose (mindestens 12 Monate) (0/18, 0%) (p=0.039). Es zeigte sich kein weiterer Unterschied in den Symptomen sowie bezüglich einer Hepatitis C-Koinfektion zwischen den beiden Gruppen.

### 4.3.3 Treponema pallidum Diagnostik im Serum

Für die Serumparameter RPR- und IgM-FTA-abs-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen HIV-koinfizierten und HIV-negativen Patienten nachgewiesen werden.

#### **4.3.4 Treponema pallidum Diagnostik im Liquor**

Der TPPA-Test im Liquor weist keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen „HIV-Negativ“ und „HIV-Positiv“ auf. Für den IgM-FTA-abs-Test im Liquor sowie für den Liquor-RPR-Test zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

#### **4.3.5 Entzündliches Liquorsyndrom**

Das entzündliche Liquorsyndrom wurde in der Auswertung an die Kriterien der Leitlinie Deutschen STD Gesellschaft zur Diagnostik und Therapie der Syphilis angepasst und als Pleozytose  $> 4$  Zellen/ $\mu$ l ODER Schrankenstörung definiert. Die qualitative (oligoklonale Banden) und quantitative Immunglobulinsynthese im Liquor wurden bei der Definition der Neurolues dementsprechend nicht berücksichtigt, obwohl sie jedoch formal zu einem entzündlichen Liquorsyndrom dazu gehören. Wie unter 4.4.3 beschrieben wird, ist die quantitative IgG-Synthese im Liquor bei der Diagnosefindung einer Neurolues nicht zu vernachlässigen.

Insgesamt konnten 45 Patienten mit einer „Pleozytose mit / ohne Schrankenstörung mit /ohne intrathekaler Immunglobulinsynthese“ (Gruppe 1) identifiziert werden. Darunter waren 25 Patienten HIV-positiv und 20 Patienten HIV-negativ. Der Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer „Pleozytose mit / ohne Schrankenstörung“ war für diese beiden Gruppen insignifikant ( $p=0.302$ ).

In Gruppe 2 wurden Patienten mit isolierter Schrankenstörung ohne weitere auffällige Liquorbefunde eingeordnet. Insgesamt traf dies auf vier Patienten zu, darunter waren ausschließlich HIV-positive Patienten. Dennoch kann bei der kleinen Stichprobe kein signifikanter Unterschied zwischen HIV-positiv und HIV-negativ festgestellt werden ( $p=0.077$ ).

Eine isolierte Immunglobulinsynthese in Form oligoklonaler Banden oder einer quantitativen Synthese von IgG und/ oder IgM im Liquor (Gruppe 3) konnte für acht Patienten nachgewiesen werden. Darunter waren fünf Patienten HIV-positiv und drei Patienten HIV-negativ. Erneut war der Unterschied zwischen beiden Gruppen insignifikant ( $p=0.446$ ).

Ein Normalbefund im Liquor (Gruppe 4), das heißt kein Hinweis auf ein entzündliches Liquorsyndrom in Form von Pleozytose, Schrankenstörung oder Immunglobulinsynthese, wurde bei sechs Patienten festgestellt, die alle HIV-negativ

waren. HIV-negative Patienten haben signifikant häufiger einen Normalbefund im Liquor als HIV-positive Patienten ( $p=0.007$ ).

Betrachtet man alle 67 Patienten, so ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen HIV positiv und HIV negativ in der Variable Proteinkonzentration in mg/dl signifikant ( $p=0.001$ ). Untersucht man jedoch die verschiedenen Untergruppen je nachdem, ob eine Neurolues vorliegt oder nicht, so zeigt sich, wahrscheinlich aufgrund der kleinen Gruppengrößen, kein signifikanter Unterschied mehr. Hierbei liegt der p-Wert für Patienten ohne Neurolues bei  $p=0.080$ , mit wahrscheinlicher Neurolues bei  $p=0.069$ , bei wahrscheinlicher oder gesicherter Neurolues bei  $p=0.073$  sowie bei gesicherter Neurolues bei  $p=0.073$ .

Insgesamt haben HIV-Patienten eine höhere Proteinkonzentration ( $p=0.001$ ) bei einem Median von 76,7 mg/dl (23 – 928mg/dl) im Vergleich zur Proteinkonzentration bei HIV-Negativen mit einem Median von 46,5 mg/dl (14 – 437 mg/dl). Bei HIV-Koinfektion ohne Neurolues lag die Proteinkonzentration im Median bei 54,3 mg/dl (23 – 650 mg/dl) und bei HIV-Negativen bei 43,1 mg/dl (25 – 60 mg/dl). Bei gesicherter oder wahrscheinlicher Neurolues bei HIV-Koinfektion lag der Median bei 82,2 mg/dl (40 – 928 mg/dl) und bei HIV-Negativen bei 62,6 mg/dl (14 – 437 mg/dl) (vgl. Tabelle 1).

Die Leukozytenzahl/ $\mu$ l im Liquor lag bei HIV-positiven Patienten bei einem Mittelwert von 61 Leukozyten/ $\mu$ l (0 - 511 Leukozyten/ $\mu$ l) und bei HIV-negativen Patienten bei 20 Leukozyten/ $\mu$ l (1 - 165 Leukozyten/ $\mu$ l). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0.154$ ). Untersucht man ausschließlich Patienten mit gesicherter oder wahrscheinlicher Neurolues, so zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen HIV-positiven und –negativen Patienten ( $p=0.295$ ). Die mittlere Leukozytenzahl/ $\mu$ l bei Patienten ohne Neurolues lag sowohl bei HIV-positiven als auch HIV-negativen Patienten bei 9 Leukozyten/ $\mu$ l (vgl. Tabelle 1).

Der Albuminquotient bei HIV-positiven Patienten lag im Mittel bei 9,9 mg/dl (3,1 – 31,4 mg/dl), während der Mittelwert bei HIV-negative Patienten 7,4 mg/dl (2,7 – 15,9 mg/dl) betrug. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von dem HIV-Status ( $p=0.309$ ). Untersucht man ausschließlich Patienten mit gesicherter oder wahrscheinlicher Neurolues, so zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen HIV-positiven und –negativen Patienten bezüglich des Albuminquotienten ( $p=0.208$ ). Dazu korrelierend zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Ausprägung einer Schrankenstörung ( $p=0.207$ ).

### Neurologische Symptome

HIV	Gesicherte Neurolues		Gesamt
	asymptomatisch	symptomatisch	
negativ	0	7	7
positiv	3	3	6
Gesamt	3	10	13

Tabelle 5: Asymptomatische und symptomatische Neurolues in Abhängigkeit vom HIV-Status

13 Patienten erfüllten die Kriterien für die Diagnose einer gesicherten Neurolues. Hierunter zeigte sich die Hälfte der HIV-positiven Patienten (3/6) asymptomatisch bezüglich neurologischer Symptome während die HIV-negativen Patienten in allen Fällen (7/7) neurologisch symptomatisch waren (siehe Tabelle 5). Nach dem Exakten Test nach Fisher lässt sich ein knapp insignifikanter Unterschied zwischen HIV-positiven und –negativen Patienten bei der Häufigkeit des Auftretens einer neurologisch asymptomatischen und symptomatischen Neurolues feststellen ( $p=0.07$ ). Hierbei sei angemerkt, dass lediglich bei gesicherter Neurolues neurologisch asymptomatische Patienten analysiert werden können, da Patienten mit wahrscheinlicher Neurolues bereits per Definition eine neurologische Symptomatik bieten müssen.

Unter den Patienten mit gesicherter oder wahrscheinlicher Neurolues haben HIV-positive und –negative Patienten keinen Unterschied im Auftreten neurologischer Symptome aufgewiesen ( $p=0.264$ ). Hierbei sei angemerkt, dass die verschiedenen neurologischen Symptome so vielfältig waren, dass sie jeweils in ihrer Untergruppe selten auftraten, sodass es schwierig ist, eine genaue Aussage darüber zu treffen.

Die neurologischen Symptome bei Patienten mit gesicherter oder wahrscheinlicher Neurolues sind in Tabelle 6 dargestellt.

### Neurologische Symptome

Neurologische Symptome	HIV-Status		Gesamt
	negativ	positiv	
Dysarthrie / Aphasie <sup>1</sup>	3	2	5
Drehschwindel / Schwankschwindel <sup>2</sup>	1	4	5
kognitive Störung	1 <sup>3</sup>	0	1
Sehstörung <sup>4</sup>	5	3	8
epileptischer Anfall <sup>5</sup>	2	0	2
Schmerzen			
Kopfschmerzen	2	4	6
Myalgien	1	1	2
PNP	2	1	3
neuropathische Schmerzen (nicht PNP)	0	1	1
Gangataxie / Gangunsicherheit <sup>6</sup>	4	3	7
Fatigue	1	3	4
Hemisyndrom	2	4	6
Inkontinenz (Stuhl / Urin)	1	0	1
delirantes Syndrom oder quantitative Bewusstseinsstörung <sup>7</sup>	1	2	3
Depression	2	1	3
Mononeuropathie <sup>8</sup>	4	6	10
Tabes dorsalis	1	0	1
anderes fokal-neurologisches Defizit <sup>9</sup>	4	4	8
<b>Gesamt</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>35</b>

Tabelle 6: neurologische Symptome in Abhängigkeit vom HIV-Status.

<sup>1</sup> Ein Patient mit Z. n. Schlaganfall und motorischer Aphasie (HIV+), ein Patient mit motorischer und sensorischer Aphasie sowie deutlicher Dysarthrie (HIV-), zwei Patienten mit transienter Dysarthrie (HIV-), ein Patient mit Dysarthrie bei Erstdiagnose HIV

<sup>2</sup> Ein Patient mit Drehschwindel (HIV-), ein Patient mit Schwankschwindel (HIV+)

<sup>3</sup> leichte kognitive Störung

<sup>4</sup> Bei zwei Patienten visuell evozierte Potentiale (VEP) durchgeführt und P100 verlängert (davon 1 Opticusneuropathie gesichert), drei Patienten mit Opticusneuropathie ohne VEP, ein Patient mit Abduzensparese, ein Patient mit kombinierter Okulomotorius- und Abduzensparese, ein Patient mit unklarer Sehstörung

<sup>5</sup> Ein Patient mit einmaligem epileptischen Anfall, ein Patient mit zweimaligem epileptischen Anfall bei anamnestisch kryptogener Epilepsie

<sup>6</sup> Drei Patienten mit ataktischer Gangstörung, ein Patient mit MS (Gangstörung nicht sicher mit Lues assoziiert)

<sup>7</sup> Ein Patient mit quantitativer Bewusstseinsstörung (HIV+), zwei Patienten mit delirantem Syndrom

<sup>8</sup> Vier Patienten mit Facialisparesse, ansonsten siehe <sup>4</sup>

<sup>9</sup> Hörverlust mit Tinnitus (1); Apraxie (2, davon ein Patient mit Z.n. Schlaganfall); TIA, beginnende Demenz und latentes Karpaltunnelsyndrom (1); Nystagmus (1); Anisokorie (1)

#### **4.3.6 Gründe für die Liquorpunktion**

Insgesamt führte die Liquordiagnostik in 13 Fällen zur Diagnose einer gesicherten und in weiteren 25 zur Diagnose einer wahrscheinlichen Neurolyes. Von allen detektierten Patienten mit einer wahrscheinlichen oder gesicherten Neurolyes waren drei neurologisch asymptomatisch (3/38, 7,9%).

Im Weiteren bezieht sich die Auswertung der symptomatischen und asymptomatischen Fälle auf die 13 Patienten mit gesicherter Neurolyes, da die Patienten mit wahrscheinlicher Neurolyes bereits per definitionem eine neurologische Symptomatik bieten müssen, damit die Diagnose gestellt werden kann.

##### **Neurologisch asymptomatische Neurolyes:**

Insgesamt konnten drei Patienten mit gesicherter asymptomatischer Neurolyes durch eine Liquorpunktion aufgedeckt werden (3/67, 4,5%). Die drei Patienten waren männlich und HIV-positiv. Dabei wurde die Liquorpunktion bei dem ersten Patient aufgrund der HIV-Erstdiagnose durchgeführt. Der zweite Patient hatte bereits 6 Jahre zuvor eine mit Depot-Penicillin behandelte Lyes und zeigte bei HIV-Koinfektion immer wieder Titterschwankungen im Serum, sodass eine Liquorpunktion zum Ausschluss einer Neurolyes durchgeführt wurde. Bei dem dritten Patient wurde der Liquor aufgrund einer okulären Mitbeteiligung im Sinne einer Uveitis anterior / Chorioretinitis punktiert.

##### **Neurologisch symptomatische Neurolyes:**

Unter den 10 Patienten mit gesicherter symptomatischer Neurolyes waren drei HIV-positive und sieben HIV-negative Patienten. Unter ihnen befand sich eine Frau, die HIV-negativ war. Bei diesen 10 Patienten mit symptomatischer Neurolyes wurde die Liquorpunktion aufgrund neurologischer Symptome durchgeführt. Einer der sieben HIV-negativen Patienten mit symptomatischer Neurolyes hatte als Nebendiagnose eine Multiple Sklerose. Die neurologischen Symptome (Inkontinenz, Hemisyndrom und Gangstörung) können bei diesem Patient somit nicht zweifelsfrei ausschließlich der Neurolyes zugeschrieben werden.

#### **4.3.7 Differenzierung nach CD4+-Helferzellstatus**

Bei insgesamt 28 Patienten mit positivem HIV Status und allen vorhandenen Kriterien zur Diagnosestellung einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolyes konnte retrospektiv eine CD4+-Helferzellzahl ermittelt werden.

Es erfolgte eine Gruppenbildung in HIV-Patienten mit CD4+-Helferzellzahl  $>350/\mu\text{l}$ , welche als guter Immunstatus angesehen wurde, und Patienten mit einer CD4+-Helferzellzahl  $\leq 350/\mu\text{l}$ , welche als schlechter Immunstatus eingeordnet wurde. Hierunter zeigte sich bei 13 Patienten ein guter Immunstatus und bei 15 Patienten ein schlechter Immunstatus. Die CD4+-Helferzellzahl lag bei der Untergruppe mit gutem Immunstatus bei einem Median von 500 CD4+-Helferzellen/ $\mu\text{l}$  (357 – 780 CD4+-Helferzellen/ $\mu\text{l}$ ) und bei schlechtem Immunstatus bei einem Median von 137 CD4+-Helferzellen/ $\mu\text{l}$  (41 – 288 CD4+-Helferzellen/ $\mu\text{l}$ ).

Insgesamt hatten Patienten mit schlechtem Immunstatus in 10/15 Fällen (67%) eine gesicherte oder wahrscheinliche Neurolues, während dies bei besserem Immunstatus auf 8/13 Patienten (62%) zutraf. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0.544$ ).

Unter denjenigen mit CD4+-Helferzellzahl  $\leq 350/\mu\text{l}$  hatten 2/15 (13%) eine gesicherte Neurolues und weitere 8/15 (69%) eine wahrscheinliche Neurolues. In dieser Gruppe mit schlechtem Immunstatus hatten 2/15 Patienten (13%) eine symptomatische Neurolues und 0/15 Patienten (0%) eine asymptomatische Neurolues.

Bei gutem Immunstatus mit einer CD4+-Helferzellzahl  $>350/\mu\text{l}$  trat eine gesicherte Neurolues bei 3/13 Patienten (23%) und eine wahrscheinliche Neurolues bei 5/13 Patienten (38%) auf. Bei besserem Immunstatus kam eine symptomatische Neurolues nicht vor (0/13, 0%), während eine asymptomatische Neurolues in 3/13 Fällen auftrat (23%).

Betrachtet man die Unterschiede in der Symptomatik zwischen den beiden Gruppen mit CD4+-Helferzellzahl  $\leq 350/\mu\text{l}$  und CD4+-Helferzellzahl  $>350/\mu\text{l}$ , so gibt es keine signifikanten Unterschiede. Lediglich bezüglich der Kopfschmerzen zeigte sich ein häufigeres Auftreten in der Gruppe mit schlechtem Immunstatus, wobei auch hier die Signifikanz knapp verfehlt wurde ( $p=0.067$ ). Weiterhin trat eine okuläre Mitbeteiligung ausschließlich in der Gruppe mit gutem Immunstatus auf ( $p=0.087$ ). Ebenfalls konnte kein Unterschied im Auftreten einer gesicherten Neurolues oder einer wahrscheinlichen Neurolues nachgewiesen werden.

Die Patienten in den beiden Gruppen unterscheiden sich nicht in der Häufigkeit des Auftretens einer neurologisch asymptomatischen Neurolues ( $p=0.087$ ), jedoch kann das knappe Verfehlen eines signifikanten Unterschieds darin begründet sein, dass bei nur drei Patienten mit asymptomatischer Neurolues die Teststärke gering ist. Die drei

neurologisch asymptomatischen Neurolues-Patienten hatten alle eine CD4+-Helferzellzahl > 350 Zellen/ $\mu$ l.

Patienten mit einer CD4+-Zellzahl  $\leq$  350 Zellen/ $\mu$ l und > 350 Zellen/ $\mu$ l zeigten weder einen Unterschied in der Erregerdiagnostik im Liquor und Serum noch einen Unterschied in den Standard-Liquorparametern.

#### 4.4 Sensitivität und Spezifität der Testverfahren

##### 4.4.1 CD4+-Helferzellzahl und RPR-Titer im Serum und Neurolues

Die Auswertung der hier vorliegenden Daten bezieht sich ausschließlich auf die 28 HIV-positiven Patienten, die retrospektiv eine bekannte CD4+-Helferzellzahl hatten. Sie zeigt, dass weder ein Serum-RPR-Titer  $\geq$ 1:32 noch eine CD4+-Helferzellzahl  $\leq$ 350/ $\mu$ l einen hohen positiven prädiktiven Wert oder eine hohe Sensitivität bei der Diagnostik einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolues bei HIV-Patienten haben. Die Kombination beider Parameter erhöht jedoch die Sensitivität auf 80%, wobei der positive prädiktive Wert unter 65% sinkt (siehe Tabelle 7).

Mit Hilfe der binär logistischen Regression wurde überprüft, ob die beiden Parameter CD4+-Helferzellzahl  $\leq$ 350/ $\mu$ l und RPR-Titer im Serum  $\geq$ 1:32 zur Vorhersage einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolues geeignet sind. Hier zeigte sich für beide Parameter keine ausreichende Signifikanz (siehe Tabelle 7). Das gleiche zeigte sich bei dem Modellversuch zur Vorhersage einer gesicherten Neurolues.

**Neurolues und aktuelle prädiktive Serumparameter**

<b>Serum-Parameter</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>positiver prädiktiver Wert</b>	<b>negativer prädiktiver Wert</b>	<b>p-Wert (logistische Regression)</b>
RPR-Titer $\geq$ 1:32	55,6% (10/18)	60% (6/10)	71,4% (10/14)	42,9% (6/14)	p=0,430
CD4+-Helferzellzahl $\leq$ 350/ $\mu$ l	55,6% (10/19)	50% (5/10)	66,7% (10/15)	38,46% (5/13)	p=0,778
RPR-Titer $\geq$ 1:32 oder CD4+-Helferzellzahl $\leq$ 350/ $\mu$ l	77,8% (14/18)	30% (3/10)	66,7% (14/21)	42,9% (3/7)	p=0,649

Tabelle 7: Neurolues und Prädiktion einer erhöhten Serum-RPR-Titers  $\geq$  1:32 oder einer verminderten CD4+-Helferzellzahl  $\leq$  350/ $\mu$ l

Zusätzlich wurde ein Vorhersagemodell analysiert, dass neben der CD4+-Helferzellzahl und dem RPR-Titer im Serum die HI-Viruslast einbezieht. Hier zeigte sich ebenfalls keine signifikante Vorhersagekraft der Parameter.

Anhand der hier untersuchten Daten kann also keine Empfehlung gegeben werden, dass eine Lumbalpunktion bei allen HIV-Patienten mit bestimmten RPR-Serum-Titern oder Helferzellzahlen durchgeführt werden sollte. Am ehesten verdeutlicht dieses Ergebnis, wie wichtig es ist, neue Parameter und Tests zu entwickeln, die diese Aufgabe besser übernehmen können.

#### **4.4.2 Serumparameter und Prädiktion einer Neurolues**

Zur Beantwortung der Frage, ob sich prädiktive Parameter im Serum für eine Neurolues mit und ohne HIV-Infektion definieren lassen, wurden Regressionsanalysen für folgende Serum-Parameter durchgeführt: RPR-Test, IgM-FTA-abs-Test und HIV-Status. Es zeigte sich für keinen der Tests und Werte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer wahrscheinlichen oder gesicherten Neurolues. Das gleiche galt für die Vorhersage einer gesicherten Neurolues.

#### **4.4.3 Liquorparameter und Korrelation mit Neurolues**

Zur Untersuchung der prädiktiven Kapazität von Liquorparametern wurden folgende Befunde mittels binär logistischer Regression analysiert: „Blut-Liquor-Schrankenstörung“, „Albuminquotient“, „Leukozytenzahl/ $\mu\text{l}$ “, „Proteinkonzentration in mg/dl“, „lokale IgG-Synthese“, „oligoklonale Banden“, „TPPA-Test“, „RPR-Test“, „IgM-FTA-abs-Test“ und der „ITPA-Index“. Hierbei zeigte sich in der Einzeltestung für folgende Liquorparameter, dass sie mit einer wahrscheinlichen oder gesicherten Neurolues zusammenhängen: „Blut-Liquor-Schrankenstörung“, „Albuminquotient“, „Leukozytenzahl/ $\mu\text{l}$ “, „lokale IgG-Synthese in %“, „TPPA-Test“, „IgM-FTA-abs-Test“ und „ITPA-Index“. Untersucht man den ITPA-Index nach den gängigen Grenzwerten, also zum einen den ITPA-Index  $> 2$ , so zeigt sich bereits eine signifikante Vorhersagekraft ( $p=0.042$ , Odds Ratio 3,7, KI 1,049-13,15), diese nimmt bei einem ITPA-Index  $>4$  noch zu ( $p=0.026$ , Odds Ratio 11,3, KI 1,3-94,47). Der RPR-Test im Liquor verfehlt knapp die Signifikanz ( $p=0.066$ , Odds Ratio 7,5, KI 0,877-63,57) (siehe Tabelle 8).

### Vorhersagekraft der Liquorparameter für eine gesicherte oder wahrscheinliche Neurolyues

Liquorparameter	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Blut-Liquor-Schrankenstörung	0.001	7,4	2,26 - 24,4
Albuminquotient	0.009	1,25	1,059 - 1,48
Leukozytenzahl/ $\mu$ l	0.039	1,05	1,002-1,095
lokale IgG-Synthese in %	0.031	1,048	1,004 - 1,094
TPPA-Test	0.007	4,6	1,53 - 13,78
IgM-FTA-abs-Test	0.016	7,1	1,4 - 35,57
ITPA-Index	0.035	1,3	1,017 - 1,6
ITPA-Index > 2	0.042	3,7	1,049-13,15
ITPA-Index >4	0.026	11,3	1,3 - 94,47
RPR-Test	0.066	7,5	0,877 - 63,57
Proteinkonzentration in mg/dl	0.411		
oligoklonale Banden	0.359		

Tabelle 8: prädiktive Wertigkeit von Liquorparametern

Als nächstes wurde versucht mit Hilfe der Parameter, die mittels binär logistischer Regression signifikant zur Vorhersage einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolyues geeignet waren, ein Modell zu entwickeln, dass eine gesicherte oder wahrscheinliche Neurolyues durch Kombination dieser Parameter möglichst gut vorhersagen kann. Hierzu wurde eine binär logistische Regressionsanalyse mit den sieben Liquorparametern „Blut-Liquor-Schrankenstörung“, „Albuminquotient“, „Leukozytenzahl/ $\mu$ l“, „lokale IgG-Synthese in %“, „TPPA-Test“, „IgM-FTA-abs-Test“ und „ITPA-Index“ durchgeführt. Diese zeigte, dass die Parameter „Blut-Liquor-Schrankenstörung“ ( $p=0.003$ , Odds Ratio 9,7, KI 2,2-42,9) und „ITPA-Index“ ( $p=0.038$ , Odds Ratio 1,4, KI 1,02-1,86) in Kombination die höchste Vorhersagekraft für eine gesicherte oder wahrscheinliche Neurolyues haben. Die übrigen fünf Variablen konnten in diesem Modell keinen Zugewinn an Vorhersagekraft bieten.

Hierbei sei angemerkt, dass die Regressionsanalyse zur Entwicklung eines Modells aufgrund retrospektiv fehlender Werte im Datensatz lediglich bei einer verringerten Fallzahl von 48 Fällen durchgeführt werden konnte.

Untersucht man die Untergruppen „HIV-Negativ“ und „HIV-Positiv“ genauer, so ergibt sich für HIV-negative Patienten bei Untersuchung der Liquorparameter „Blut-Liquor-Schrankenstörung“, „Albuminquotient“, „Leukozytenzahl/ $\mu\text{l}$ “, „Proteinkonzentration in mg/dl“, „lokale IgG-Synthese“, „oligoklonale Banden“, „TPPA-Test“, „RPR-Test“, „IgM-FTA-abs-Test“ und „ITPA-Index  $> 2$ “ in der Einzeltestung mittels binär logistischer Regression für folgende Parameter ein signifikanter Zusammenhang:

„Blut-Liquor-Schrankenstörung“, „IgM-FTA-abs-Test“ und „ITPA-Index  $> 2$ “ (siehe Tabelle 9).

**Vorhersagekraft der Liquorparameter für eine gesicherte oder wahrscheinliche Neurolyues  
in Abhängigkeit von dem HIV-Status**

HIV positiv				HIV negativ			
Liquorparameter	p-Wert	Odds Ratio	95%-KI	Liquorparameter	p-Wert	Odds Ratio	95%-KI
Blut-Liquor-Schrankenstörung	0.027*	6	1,2 - 29,4	Blut-Liquor-Schrankenstörung	0.018*	9	1,5 - 55,5
Albuminquotient	0.044*	1,29	1,007 - 1,6	Albuminquotient	0.114		
Leukozytenzahl/ $\mu$ l	0.074			Leukozytenzahl/ $\mu$ l	0.177		
lokale IgG-Synthese in %	0.268			lokale IgG-Synthese in %	0.232		
TPPA-Test	0.003*	13,5	2,5 - 73,7	TPPA-Test	0.337		
IgM-FTA-abs-Test	0.272			IgM-FTA-abs-Test	0.022*	14	1,5 - 134,3
ITPA-Index > 2	0.433			ITPA-Index > 2	0.025*	8,2	1,3 - 51,4
RPR-Test	0.081			RPR-Test	0.228		
Proteinkonzentration in mg/dl	0.813			Proteinkonzentration in mg/dl	0.097		
oligoklonale Banden	0.633			oligoklonale Banden	0.193		

Tabelle 9: prädiktive Wertigkeit von Liquorparametern in Abhängigkeit vom HIV-Status; \* p-Werte signifikant

Bei der Untergruppe der HIV-negativen konnte im Gegensatz zu den HIV-positiven Patienten kein signifikanter Zusammenhang mit folgenden Liquorparametern gezeigt werden: „Albuminquotient“ und „TPPA-Test“.

Bei den HIV-positiven Patienten zeigte sich bei Einzeltestung der gleichen Liquorparameter mittels binär logistischer Regression ein signifikanter Zusammenhang für folgende Parameter:

„Blut-Liquor-Schrankenstörung“, „Albuminquotient“ und „TPPA-Test“ .

Bei der Untergruppe der HIV-positiven konnte im Gegensatz zu den HIV-negativen kein signifikanter Zusammenhang mit folgendem Liquorparameter gezeigt werden: „IgM-FTA-abs-Test“ und „ITPA-Index > 2“.

In beiden Untergruppen zeigte sich für folgende Liquorparameter keine Signifikanz für die Vorhersage einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolues: „Leukozytenzahl/ $\mu$ l“, „Proteinkonzentration in mg/dl“, „lokale IgG-Synthese“, „oligoklonale Banden“ und „RPR-Test“.

Insgesamt konnte lediglich für die Blut-Liquor-Schrankenstörung ein signifikanter Zusammenhang mit einer Neurolues für beide Untergruppen gezeigt werden.

Die Unterschiede zwischen der Gesamtheit der Fälle und den Untergruppen HIV-positiv und –negativ können darin begründet sein, dass die Subgruppenanalyse sich auf eine entsprechend kleinere Fallzahl bezieht, wodurch sich die Teststärke ändern kann.

Insgesamt weist das Ergebnis darauf hin, dass die Parameter Blut-Liquor-Schrankenstörung und der spezifische Antikörperindex eventuell noch stärker bei der Diagnostik einer Neurolues eingesetzt werden sollten und wahrscheinlich alle Parameter in Abhängigkeit von einer HIV-Koinfektion angepasst werden müssen.

#### **4.4.4 CSF-RPR-Test und CSF-FTA-abs-Test – Sensitivität und Spezifität**

Der RPR-Test im Liquor spielt eine große Rolle bei der Diagnostik einer Neurolues und gilt neben dem VDRL-Test im Liquor als Goldstandard bei der Diagnosestellung. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv weist der RPR-Test im Liquor bei gesicherter oder wahrscheinlicher Neurolues eine Sensitivität von knapp über 20% auf. Fast 80% der Neurolues-Fälle würden entsprechend übersehen werden, wenn dieser Test als Goldstandard zur Diagnostik einer Neurolues eingesetzt wird.

Ermittelt man die Sensitivität des Tests bei gesicherter Neurolyse, so erhöht sich diese auf 31%. Dies ist jedoch immer noch ein sehr geringer Wert, denn über 2/3 der Patienten mit gesicherter Neurolyse würden durch diesen Test übersehen werden (siehe Tabelle 10).

### Sensitivität und Spezifität des CSF-RPR-Tests

Liquor-Parameter	Sensitivität	Spezifität	Positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
RPR-Test (gesicherte oder Wahrscheinliche Neurolyse)	21%	97%	89%	48%
RPR-Test (gesicherte Neurolyse)	31%	92%	50%	84%

Tabelle 10: Sensitivität und Spezifität des RPR-Tests im Liquor bei Neurolyse

Ermittelt man die Sensitivität des RPR-Tests im Liquor bei gesicherter oder wahrscheinlicher Neurolyse getrennt nach HIV-Status, so liegt diese bei HIV-Positiven bei 22% und bei HIV-Negativen bei 20%. Für die gesicherte Neurolyse liegt die Sensitivität des RPR-Tests im Liquor bei HIV-Koinfektion bei 33% und bei HIV-Negativen bei 29%.

Der CSF-FTA-abs-Test wird häufig verwendet, um die Diagnose einer Neurolyse auszuschließen, da seine Sensitivität im Gegensatz zum CSF-RPR- oder -VDRL-Test bei ca. 100% liegt. Die Spezifität ist mit knapp über 70% beschrieben worden [29-30]. In unserer Datenanalyse zeigte der CSF-FTA-abs-Test eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 22%. Die hier verwendeten Kriterien zur Diagnose einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolyse bezogen klinische Symptome mit ein. Der CSF-FTA-abs-Test lag allerdings bei nur 51 Patienten vor. Eine gesicherte oder wahrscheinliche Neurolyse wäre in drei Fällen durch diesen Test ausgeschlossen worden. Differenziert man die Spezifität und Sensitivität nach HIV-Status, so hat der CSF-FTA-abs-Test bei der Diagnose einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolyse in der Gruppe der HIV-Koinfizierten eine Spezifität von 44% und eine Sensitivität von 83%. In der Gruppe der HIV-negativen Patienten beträgt die Sensitivität 100% und die Spezifität 7%. Hier ist

anzumerken, dass lediglich HIV-positive Patienten durch diesen Test übersehen worden wären.

Bei der gesicherten Neurolues, die stärker auf labordiagnostischen Kriterien beruht, lag die Sensitivität des CSF-FTA-abs-Tests bei 90% bei einer Spezifität von 18%. Entsprechend wäre bei einem Patient mit gesicherter Neurolues diese Diagnose durch den CSF-FTA-abs ausgeschlossen worden. Für diese Analyse lagen ausreichende Daten für 50 Patienten vor. Auch hier zeigte die Differenzierung nach HIV-Status, dass die Sensitivität bei HIV-negativen Patienten bei 100% liegt und keine Patienten übersehen würden, während die Sensitivität für HIV-Patienten bei 80% liegt. Der eine Patient, der übersehen worden wäre, ist auch in diesem Fall HIV-positiv.

## **4.5 Anwendbarkeit verschiedener Leitlinien zur Diagnostik einer Neurolues**

### **4.5.1 Anwendung der Europäischen Leitlinien**

Neben den in dieser Arbeit verwendeten deutschen Leitlinien gibt es auch europäische Leitlinien zur Diagnostik einer Neurolues. Wie bereits unter 2.2 beschrieben, wurden nach den Europäischen Leitlinien zum Management der Syphilis folgende Kriterien im Liquor zur Diagnose einer Neurolues festgelegt:

1) TPPA- und/oder FTA-abs-Test positiv und 2) Liquorpleozytose ( $> 5-10/\text{mm}^3$ ) oder Positiver VDRL-/RPR-Test [40].

Diese Angabe wurde folgendermaßen interpretiert:

(TPPA- ODER FTA-abs-Test im Liquor positiv) UND (Liquorpleozytose  $> 10/\text{mm}^3$  ODER positiver VDRL-/RPR-Test im Liquor), wobei ein CSF-RPR-Titer  $> 1:1$  als positiv festgelegt wurde.

In den aktuellen Leitlinien wird, außer in den britischen Guidelines von 2008, keine Angabe dazu gemacht, ab welchem Titer ein TPPA-Test im Liquor als positiv gilt. Es wird zwar darauf hingewiesen, dass eine Neurolues bei einem TPPA-Titer  $< 640$  unwahrscheinlich ist, jedoch geht nicht sicher daraus hervor, ob sich dieser Titer auf eine Serum- oder Liquoruntersuchung bezieht. In den europäischen Leitlinien beispielsweise wird in nahezu der gleichen Formulierung von dem TPHA-Titer  $< 640$  im Serum gesprochen [33, 36, 40-41]. Möglicherweise ist die Aussage in den UK Guidelines entsprechend auf den TPHA- und nicht den TPPA-Test bezogen. Lediglich

eine Arbeit hat den TPPA-Test im Liquor genauer untersucht und einen Titer > 1:20 als positiv festgelegt [42]. Castro et al. untersuchten zwar die Sensitivität des TPPA-Tests im Liquor, es ist dabei jedoch immer nur von einem positiven Testergebnis und nie von einem positiven Titer, der einen Wert überschreitet, die Rede [31]. Nach unserem gegenwärtigen Wissen liegt keine weitere Arbeit vor, die die Überschreitung eines bestimmten CSF-TPPA-Testtiters als positives Testergebnis klassifiziert. Die binär logistische Regression hat für unsere Daten gezeigt, dass eine gesicherte oder wahrscheinliche Neurolyues signifikant mit einem CSF-TPPA-Titer > 1:16 zusammenhängt ( $p=0.007$ , Odds Ratio 4,6, KI 1,5 – 13,8). Die Sensitivität des CSF-TPPA > 1:16 lag bei 81% und es zeigte sich eine Spezifität von 52%. Daher bezieht sich der Vergleich der in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse mit denen der Europäischen Leitlinie darauf, dass ein CSF-TPPA-Titer > 1:20 als positiv gewertet wird.

Nach den europäischen Kriterien kann man die Diagnose einer Neurolyues bei 28 der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten stellen. Darunter wurden 24 Patienten ebenfalls durch die deutsche Leitlinie als Patienten mit gesicherter oder wahrscheinlicher Neurolyues identifiziert.

Vier Patienten, die nach deutschen Kriterien übersehen wurden, wurden mittels europäischer Leitlinie zusätzlich identifiziert. Darunter war ein neurologisch asymptomatischer HIV-Patient mit entzündlichem Liquorsyndrom und positivem IgM-FTA-abs-Test im Liquor, der jedoch einen negativen ITPA-Index sowie einen negativen CSF-TPPA- und -RPR-Test zeigte. Die zweite Patientin war HIV-negativ und ebenfalls neurologisch asymptomatisch. Sie zeigte ein entzündliches Liquorsyndrom mit positivem CSF-TPPA-Test bei negativem IgM-FTA-abs-Test im Liquor sowie negativem ITPA-Index und CSF-RPR-Test. Die beiden anderen von den europäischen Leitlinien identifizierten Patienten waren ebenfalls HIV-negativ und neurologisch asymptomatisch. Beide zeigten ein entzündliches Liquorsyndrom und einen positiven CSF-TPPA-Test bei negativem IgM-FTA-abs-Test im Liquor sowie negativem ITPA-Index und CSF-RPR-Test. Bei einem dieser beiden Patienten war retrospektiv keine Aussage über eine Blut-Liquor-Schrankenstörung oder eine lokale Immunglobulinsynthese im Liquor möglich.

Die Kriterien der europäischen Leitlinie waren also geeignet, weitere asymptomatische Neuroloues-Patienten zu identifizieren, obwohl bei dem HIV-koinfizierten Patient nicht eindeutig ist, ob die Pleozytose HIV-bedingt ist. Bei den anderen drei Patienten ist tatsächlich durchaus vorstellbar, dass sie eine asymptomatische Neuroloues haben. Dennoch wurden nach den europäischen Leitlinien 11 Patienten nicht identifiziert, die durch die deutschen Kriterien als gesicherte oder wahrscheinliche Neuroloues klassifiziert wurden. Dies beinhaltete vier Patienten mit gesicherter Neuroloues und weitere sieben Patienten mit wahrscheinlicher Neuroloues. Darunter war ein neurologisch asymptomatischer Patient.

Insgesamt hat die Anwendung der europäischen Kriterien zu einer höheren Identifikationsrate neurologisch asymptomatischer Neuroloues-Fälle geführt, aber auch einen neurologisch asymptomatischen und 10 neurologisch symptomatische Fälle übersehen.

#### **4.5.2 Anwendung der Kriterien des CDC nach Marra et al.**

Zusätzlich zu den deutschen und europäischen Leitlinien, finden die Kriterien des CDC insbesondere in den USA Verwendung. Marra et al. wendeten die CDC-Kriterien zur Diagnose einer Neurosyphilis folgendermaßen an:

Gesicherte Neurosyphilis:

- 1) Syphilis in jedem Stadium UND 2) ein reaktiver Liquor-VDRL-Test.

Wahrscheinliche Neurosyphilis:

- 1) Syphilis in jedem Stadium; 2) ein nicht-reaktiver Liquor-VDRL-Test; 3) Liquorproteinerhöhung ODER Pleozytose ohne andere Ursache für diese Liquorveränderungen UND 4) klinische Symptome oder Anzeichen passend zu einer Neurosyphilis ohne andere bekannte Ursache für diese Auffälligkeiten.

Marra et al. definierten die zu einer Neurosyphilis passenden Liquorveränderungen in ihren Studien wie folgt:

Pleozytose > 20 Zellen/ $\mu$ l UND reaktiver Liquor-VDRL-Test [43].

Diese Definition soll nun mit der in dieser Studie verwendeten Definition der Leitlinie der Deutschen STD Gesellschaft zur Diagnostik und Therapie der Syphilis verglichen

werden. Dies ist jedoch dadurch erschwert, dass der hier verwendete Liquor-Test nicht der VDRL- sondern der RPR-Test ist. Allerdings zeigte eine Studie, dass beide Tests die gleiche Sensitivität und Spezifität im Liquor haben, also vergleichbar sind [44].

Tatsächlich wird in dieser Arbeit eine Pleozytose  $> 20/\mu\text{l}$  und ein reaktiver Liquor-RPR-Test mit den Kriterien der Leitlinie der Deutschen STD Gesellschaft verglichen.

Nach diesen Kriterien kann man die Diagnose einer gesicherten Neurolyues bei vier der 67 Patienten stellen, darunter je zwei HIV-positive und –negative Patienten.

Alle vier Patienten wiesen neurologische Symptome auf (1 Patient mit Iritis/Uveitis und Fatigue, 1 Patient mit transienter Dysarthrie und Hypästhesie, 2 Patienten mit Schwindel, darunter ein Patient mit Drehschwindel und Anisokorie und ein Patient mit Facialisparesie und Hörverlust mit Ohrgeräusch).

Nach den Kriterien der deutschen Leitlinie wurden zwei der vier Patienten mit gesicherter und die übrigen zwei Patienten mit wahrscheinlicher Neurolyues identifiziert.

Zusätzlich wurden nach Anwendung CDC-Kriterien nach Marra et al. weitere 35 Patienten als Patienten mit wahrscheinlicher Neurolyues klassifiziert. Von diesen 35 Patienten wären mittels deutscher Leitlinie sechs Patienten mit gesicherter und weitere 21 mit wahrscheinlicher Neurolyues identifiziert worden. Acht Patienten, die nach den CDC-Kriterien als Patienten mit wahrscheinlicher Neurolyues gelten würden, wären nach Anwendung der deutschen Leitlinie übersehen worden. Zusätzlich hätte jedoch die deutsche Leitlinie sieben Patienten mit wahrscheinlicher Neurolyues identifiziert, die durch die CDC-Leitlinie übersehen worden wären.

Insgesamt beruht dieser Vergleich, wie bereits erwähnt, jedoch nicht exakt auf denselben Kriterien wie sie von Marra et al. verwendet werden.

## 5 Diskussion

### 5.1 Entscheidung zur Liquorpunktion

In den deutschen Leitlinien wird eine Liquorpunktion bei positiven treponemenspezifischen Testtitern im Serum und:

1. Neurologischer, psychiatrischer, ophthalmologischer oder otologischer Symptomatik (streng indiziert bei unbekannter Vorgeschichte),
  2. HIV-Infektion plus latente Syphilis,
  3. Klinische Zeichen für eine gummöse oder kardiovaskuläre Manifestationsform der Tertiärsyphilis,
  4. Therapiekontrolle (in zunehmend größeren Abständen bis zur Normalisierung der Zellzahl) und
  5. Verdacht auf Therapieversagen oder Rezidiv (z.B. erneute IgM-Positivität)
- empfohlen [33].

Bei insgesamt drei Patienten konnte eine asymptomatische Neurolyues mittels Liquorpunktion aufgedeckt werden.

Bei einem der Patienten wurde der Liquor aufgrund der HIV-Erstinfektion punktiert. Ein weiterer Patient hatte auffällige Schwankungen in den Serumtesttitern und ein Patient zeigte eine okuläre Mitbeteiligung, die zu einer Lumbalpunktion führte.

Die drei Patienten, bei denen eine neurologisch asymptomatische Neurolyues diagnostiziert wurde, wurden entsprechend leitliniengerechter Indikationen lumbalpunktiert. Es kann in dieser retrospektiven Arbeit jedoch keine Aussage darüber getroffen, ob weitere Patienten mit neurologisch asymptomatischer Neurolyues einer Liquorpunktion entgangen sind, da sie die Kriterien in der Leitlinie nicht erfüllten.

In den europäischen Leitlinien wird eine Lumbalpunktion bei neurologischen, ophthalmologischen und otologischen Symptomen sowie HIV-Koinfektion, insbesondere bei einer CD4+-Helferzellzahl  $\leq 350/\mu\text{l}$  bzw. einem RPR-Serumtesttiter  $\geq 1:32$ , empfohlen [40]. In unserer Kohorte hatten ausschließlich Patienten mit gutem Immunstatus (CD4+-Helferzellzahl  $> 350/\mu\text{l}$ ) eine asymptomatische Neurolyues. Bei allen drei Patienten mit neurologisch asymptomatischer Neurolyues wäre anhand der

europäischen Leitlinien eine Indikation zur Lumbalpunktion gestellt worden, wobei alle Patienten eine CD4+-Helferzellzahl  $> 350/\mu\text{l}$  und einen RPR-Serumtesttiter  $< 1:32$  hatten. Es kann aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit auch an dieser Stelle keine Aussage darüber getroffen werden, ob neurologisch asymptomatische Neurolues-Fälle durch die europäischen Kriterien übersehen worden wären.

Die CDC-Leitlinien von 2010 empfehlen eine Liquorpunktion bei allen Patienten mit Syphilis und neurologischen oder ophthalmologischen Symptomen. Bei Patienten mit latenter Syphilis wird die Liquorpunktion zusätzlich bei Nachweis einer aktiven tertiären Syphilis in Form von vaskulären oder gummatösen Veränderungen oder bei Therapieversagen empfohlen.

Falls weder diese Symptome noch ein Therapieversagen dokumentiert sind, wird bei Patienten im Syphilis-Stadium 1 und 2 keine Lumbalpunktion empfohlen.

Für HIV-Patienten wird ebenfalls eine Lumbalpunktion bei neurologischen Symptomen empfohlen. Fehlen neurologische Symptome, erklärt das CDC in der aktuellen Leitlinie von 2010 lediglich, dass keine Verbesserung im klinischen Outcome durch eine Lumbalpunktion nachgewiesen werden konnte. Eine Lumbalpunktion wird in dieser Situation jedoch weder explizit vom CDC empfohlen noch abgelehnt. Bei Verdacht auf Therapieversagen oder erneutem Auftreten von Symptomen nach der Therapie wird eine Lumbalpunktion empfohlen [36].

Von den drei neurologisch asymptomatischen Neurolues-Patienten in unserer Studie wären nach der CDC-Leitlinie nur zwei lumbalpunktiert worden. Der Patient, der lediglich aufgrund der HIV-Erstdiagnose bei latenter Syphilis ohne weitere Symptome lumbalpunktiert wurde, wäre, je nachdem ob sich der Untersucher nach eigenem Ermessen für oder gegen eine Lumbalpunktion entschieden hätte, übersehen worden. An dieser Stelle ist die hier durchgeführte retrospektive Studie erneut nicht in der Lage zu beurteilen, ob weitere neurologisch asymptomatische Neurolues-Patienten bei Anwendung der CDC-Kriterien einer Lumbalpunktion entgangen wären.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Studie, dass die Anwendung der Kriterien der deutschen Leitlinie die meisten neurologisch asymptomatischen Neurolues-Fälle aufgedeckt hat. Auch die Tatsache, dass in dieser Arbeit ausschließlich HIV-Koinfizierte Patienten eine asymptomatische Neurolues hatten, weist darauf hin, dass die Schwelle zur Indikationsstellung einer Lumbalpunktion bei HIV-Koinfizierten

insgesamt niedrig sein sollte, wenn asymptomatische Neurolues-Fälle aufgedeckt werden sollen. Eine genaue Aussage über die Prävalenz der Koinfektion von HIV und Syphilis ist leider nicht möglich. Die dem Robert-Koch-Institut gemeldeten Fälle der Syphilis werden nicht in Zusammenhang mit den HIV-Fällen gebracht. Jedoch zeigte eine Studie aus den USA aus dem Jahr 2010, dass HIV-Patienten im Vergleich zu HIV-negativen Patienten eine höhere Inzidenz und ein erhöhtes relatives Risiko für eine Syphilis-Koinfektion haben ( $p=0.001$ ) [45]. Man kann weiterhin beobachten, dass im Jahr 2011 auf einen Anstieg der Syphilisneueinfektionen ein Anstieg der HIV-Infektionen folgte, was bereits 2003 ebenfalls beobachtet wurde [46]. Das gleiche Phänomen trat auch in Großbritannien auf [15]. Es bleibt somit unklar, ob die Anzahl der Patienten mit neurologisch asymptomatischer Neurolues in dieser Arbeit die tatsächliche Situation bei HIV-Patienten darstellt.

An dieser Stelle möchte ich darauf hinweisen, dass bei 14 von 89 initial in die Studie aufgenommenen Patienten (15,73% der Patienten) kein HIV-Status dokumentiert wurde, obwohl bei allen Syphilis-Patienten ein HIV-Test empfohlen wird [36]. Es erscheint sehr wichtig, dass allen Syphilis-Patienten ein HIV-Test angeboten wird, da eine Koinfektion, wie unsere Ergebnisse zeigen, mit einer asymptomatischen Neurolues einher gehen kann. Patienten ohne bekannten HIV-Status könnten sonst einer Lumbalpunktion und damit der Diagnose einer asymptomatischen Neurolues entgehen.

## **5.2 Sensitivität und Spezifität der Liquordiagnostik**

Die Sensitivität und Spezifität des CSF-VDRL-Testes konnten wir in dieser Studie nicht ermitteln, da bei unseren Patienten anstelle des VDRL-Tests der RPR-Test im Liquor verwendet wurde. Ein Vergleich zwischen dem hier verwendeten RPR-Test und der in der Literatur angegebenen Sensitivität und Spezifität mit dem CSF-VDRL-Test ist jedoch möglich. Wenn der Liquor nicht sichtbar mit Blut kontaminiert ist, ist ein positiver CSF-VDRL-Test zu 100% spezifisch, die Sensitivität liegt bei nur 27 – 70% [26, 28]. Der CSF-RPR-Test zeigte in einer Studie die gleiche Sensitivität und Spezifität wie der CSF-VDRL-Test, sodass beide Tests bei der Diagnostik einer Neurolues anwendbar sind [44].

In unserer Studie war keine der Proben sichtbar mit Blut kontaminiert, der CSF-RPR-Test hatte bei der Diagnose einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolues eine Sensitivität von 21% und eine Spezifität von 97%. Dies entspricht in etwa der Sensitivität und Spezifität des CSF-VDRL-Tests und damit den Ergebnissen von Castro

et al. [26, 28, 44]. Der CSF-RPR wird bei uns zur Diagnose einer Neurolyues verwendet, jedoch ist seine Sensitivität sehr gering. Es stellt sich die Frage, ob ein Test mit einer so geringen Sensitivität tatsächlich weiterhin als Goldstandard bei der Neurolyues-Diagnostik eingesetzt werden sollte, wenn er nahezu 80% der Neurolyues-Patienten bzw. knapp 70% der Patienten mit gesicherter Neurolyues übersieht. Mit der sehr hohen Spezifität erscheint dieser Test als Bestätigungstest einer Neurolyues besser geeignet, insbesondere, da er zusätzlich die Aktivität der Neurolyues bestätigt. Er wäre jedoch nur bei wenigen Patienten anwendbar, da hiermit ein Großteil der Neurolyues-Fälle aufgrund der geringen Sensitivität übersehen würde.

Die Diagnostik bleibt bei genauer Betrachtung der weiteren zur Verfügung stehenden Tests schwierig. Der CSF-FTA-abs Test hatte in einigen Studien eine Sensitivität von 100 %, ist aber nicht so spezifisch, wie der CSF-VDRL- oder -RPR-Test [29-30]. Dieser Test scheint also dazu geeignet zu sein, eine Neurolyues auszuschließen. Jedoch beruhen diese Aussagen häufig auf labordiagnostischen Definitionen einer Neurolyues und können bei starkem klinischen Verdacht auf Neurolyues ungeeignet sein, um diese auszuschließen [43, 47]. Unsere Datenanalyse bestätigt mit einer Sensitivität des CSF-FTA-abs-Tests von 89% bei der Diagnose einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolyues den Verdacht, dass einige positive Neurolyues-Fälle (3/28, 10,7%) durch diesen Test ausgeschlossen würden. Darunter befand sich ein Fall mit gesicherter und zwei Fälle mit wahrscheinlicher Neurolyues.

Zwei Studien fanden heraus, dass der treponemenspezifische Treponema-pallidum-particle-agglutination-Test (CSF-TPPA-Test) bei Neurosyphilis-Patienten eine 99,4 - 100%ige Sensitivität hat, wobei zur Spezifität keine genaue Aussage getroffen wurde [31-32]. In nur einer einzigen Arbeit war ein Grenzwert für den TPPA-Titer im Liquor zu finden, dieser lag bei  $> 1:20$  [42]. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit unserer Arbeit, die ab einem CSF-TPPA-Titer  $> 1:16$  eine signifikante Korrelation mit einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolyues zeigte ( $p=0.007$ ). Die Sensitivität des CSF-TPPA-Tests lag in diesem Fall bei 81% und die Spezifität bei 52%, war also geringer als bei Castro et al., jedoch dennoch mit knapp 80% deutlich sensitiver als der CSF-RPR-Test. Ein positiver CSF-TPPA-Test könnte, insbesondere wenn er durch einen Aktivitätsparameter bestätigt wird, helfen, eine Neurolyues noch besser zu diagnostizieren. Dafür spricht, dass anhand der europäischen Leitlinie drei potentielle neurologisch asymptomatische Neurolyues-Patienten ermittelt werden konnten, die alle

einen positiven CSF-TPPA-Test aufwiesen und nach den Kriterien der deutschen Leitlinie übersehen worden wären.

Im deutschen und europäischen Raum findet zusätzlich der ITPA-Index Anwendung (Sensitivität 84 %, Spezifität 100 %) [33, 40]. Für die Gesamtheit der Patienten in dieser Studie zeigte sich eine signifikante Vorhersagekraft des ITPA-Indexes  $> 2$  für eine gesicherte oder wahrscheinliche Neurolyues ( $p=0.042$ ). Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich lediglich bei HIV-negativen Patienten ein Zusammenhang zwischen einem ITPA-Index  $> 2$  und einer Neurolyues ( $p=0.025$ ). Der ITPA-Index scheint entsprechend eher bei HIV-negativen Patienten als bei HIV-Positiven für die Diagnostik einer Neurolyues sinnvoll anwendbar zu sein.

Leider fehlt es vor allem an Aktivitätsparametern zur Bestätigung einer Neurolyues, die eine ausreichend hohe Sensitivität haben. Wie zuvor beschrieben, kommen dafür nur der CSF-VDRL, der CSF-RPR sowie ein spezifischer IgM-Antikörperbefund oder eine Liquorpleozytose in Frage. Der VDRL- und RPR-Test haben eine so geringe Sensitivität, dass sie die Aktivität einer Neurolyues nur in wenigen Fällen tatsächlich bestätigen würden. Eine Liquorpleozytose und erhöhte Proteinkonzentration im Liquor kann bislang nur bei HIV-negativen Patienten unkritisch verwendet werden.

### **5.3 Interaktionen zwischen Lues und HIV**

Lues und HIV können sich gegenseitig beeinflussen. Beispielsweise kann eine Luesinfektion das Risiko erhöhen, eine HIV-Infektion zu erwerben. Die Ulcera, die bei dem Primäraffekt entstehen, erhöhen das Risiko für eine HIV-Infektion nicht nur durch die gestörte Hautbarriere, sondern auch durch das vermehrte lokale Auftreten von CD4+-T-Zellen und Makrophagen, die als Zielzellen für das HI-Virus gelten. Zusätzlich kann das NTP47-Lipoprotein der Treponemen die HIV-Replikation in den chronisch mit HIV infizierten Promonozyten hochregulieren [27]. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, fanden einige Studien heraus, dass eine Koinfektion mit Syphilis die CD4+-T-Helferzellzahl senkt und die HI-Viruslast erhöht [13-14].

#### **5.3.1 Diagnostische Parameter bei HIV-Koinfektion**

Die Erregerdiagnostik im Serum und Liquor unterschied sich nicht zwischen HIV-Negativen und –Positiven.

HIV-Patienten hatten häufiger eine höhere Proteinkonzentration im Liquor ( $p=0.001$ ). Untersucht man die Subgruppen je nachdem, ob eine Neurolyues vorliegt oder nicht, so ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen knapp insignifikant (ohne Neurolyues  $p=0.076$ , gesicherte oder wahrscheinliche Neurolyues  $p=0.071$ ). Die knapp verfehlte Signifikanz ist möglicherweise auf die geringe Fallzahl in den Subgruppen zurückzuführen. Nichtsdestotrotz weist dieses Ergebnis wie bereits in anderen Studien darauf hin, dass eine erhöhte Proteinkonzentration bei HIV-Patienten gefunden werden kann, ohne dass eine Neurolyues vorliegen muss [27]. Die Proteinkonzentration lag bei HIV-Koinfektion ohne Neurolyues bereits im Mittel bei 145 mg/dl (23 – 650 mg/dl). Es wird dadurch deutlich, dass eine Grenze von 40 oder 50 mg/dl bei HIV-Patienten zur Diagnostik einer Neurolyues, wie sie teilweise in den CDC Leitlinien und der Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft zur Diagnostik und Therapie der Syphilis u.a. zur Identifikation einer wahrscheinlichen Neurolyues verwendet wird, nicht geeignet erscheint [33, 36]. Bezüglich der Pleozytose im Liquor zeigte sich für die Patienten mit und ohne HIV-Koinfektion kein Unterschied. Auf die übrigen Parameter in der Neurolyues-Diagnostik wurde unter 4.2 eingegangen.

### **5.3.2 Klinische Luesmanifestation bei HIV-Positiven und –Negativen**

Unsere Ergebnisse zeigen, dass HIV-Koinfizierte Patienten häufiger einen Primäraffekt hatten als HIV-Negative. Über das zuvor beschriebene häufigere Auftreten multipler Schanker und deren Persistenz bei HIV-Koinfektion kann jedoch retrospektiv keine Aussage gemacht werden [12, 48-49].

Patienten, bei denen die HIV-Erstdiagnose im Rahmen der Luesmanifestation gestellt wurde, zeigten häufiger eine okuläre Mitbeteiligung als Patienten mit länger bestehender HIV-Diagnose. Unsere Studie konnte jedoch nicht nachweisen, dass HIV-Patienten generell häufiger und schneller eine okuläre Mitbeteiligung im Sinne einer Uveitis bei Luesinfektion hatten, wie es in anderen Studien gezeigt wurde [24, 50].

Bereits 1987 hatten Johns et al. die Vermutung, dass eine HIV-Koinfektion auch das Auftreten einer Neurolyues beeinflussen könnte [38]. In den neurologischen Symptomen unterschieden sich HIV-positive und –negative Patienten zwar nicht, jedoch zeigte sich bei HIV-negativen immer eine neurologische Symptomatik, während bei den HIV-positiven auch eine asymptomatische Neurolyues auftrat. ( $p=0.07$ ). Insgesamt hatten unter den HIV-Patienten 8,6% (3/35) eine asymptomatische Neurolyues. Dieses

Ergebnis deckt sich mit den Daten von Holtom et al., in deren prospektiver Studie 9% der HIV-Patienten eine asymptomatische Neurolyues hatten [51].

Die Ergebnisse zeigen insgesamt, dass die klinischen Symptome zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten möglicherweise nicht so unterschiedlich sind, wie man es bei einer Interaktion der beiden Erreger erwarten würde [52]. Jedoch zeigt das Auftreten einer neurologisch asymptomatischen Neurolyues bei HIV-Koinfektion auch, dass diese Patienten eher gefährdet sind einer Lumbalpunktion und damit der richtigen Diagnose und notwendigen Therapie zu entgehen.

#### **5.4 Neurolyues und HIV-Immunstatus**

Patienten mit einer CD4+-Zellzahl  $\leq 350$  Zellen/ $\mu$ l und  $> 350$  Zellen/ $\mu$ l zeigten weder einen Unterschied in der Erregerdiagnostik im Liquor und Serum noch einen Unterschied in den Standard-Liquorparametern. Die Häufigkeit des Auftretens eines entzündlichen Liquorsyndroms unterschied sich in den beiden Gruppen ebenfalls nicht. Man kann daraus schlussfolgern, dass beide Untergruppen gleich gefährdet sind eine Neurolyues zu erwerben, wobei die Patienten mit schlechterem Immunstatus häufiger eine wahrscheinliche Neurolyues hatten, während Patienten mit besserem Immunstatus häufiger eine asymptomatische Neurolyues zeigten. In der Literatur ist bisher eher umstritten, ob eine asymptomatische Neurolyues häufiger bei HIV-Koinfektion auftritt oder nicht [27]. Eindeutige Zahlen ließen sich dazu nicht finden. Insgesamt hilft die Einordnung der CD4+-Helferzellzahlen in die beiden Untergruppen nicht dabei, eine Neurolyues vorherzusagen oder auszuschließen. Es wird eher deutlich, dass HIV-Patienten generell gefährdet sind, eine Neurolyues zu haben und möglicherweise sogar bei gutem Helferzellstatus häufiger zu asymptomatischen Verläufen neigen, die dem behandelnden Arzt nicht entgehen sollten. Die Rolle der CD4+-Helferzellzahl sollte in größeren prospektiven Studien erforscht werden.

#### **5.5 Prädiktive Parameter für eine Neurolyues**

Einige Studien haben gezeigt, dass eine CD4+-Helferzellzahl  $\leq 350$  Zellen/ $\mu$ l und ein Serum-RPR-Titer  $\geq 1:32$  prädiktiv für eine Neurolyues sind [16, 53-54].

In unserer Datenanalyse konnte keine Korrelation zwischen diesen Werten und einer Neurolyues nachgewiesen werden. Die Kombination beider Parameter zeigte ebenfalls nur einen positiven prädiktiven Wert von 66,7%. Unsere Ergebnisse passen auch zu den Ergebnissen von Wang et al., welche zeigten, dass Patienten, die die Kriterien CD4+-

Helferzellzahl  $\leq 350$  Zellen/ $\mu\text{l}$  oder Serum-RPR-Titer  $\geq 1:32$  nicht erfüllen, dennoch eine Neurosyphilis aufweisen können [55]. In unserer Studie lag der positive prädiktive Wert der beiden Parameter, egal ob einzeln oder in Kombination, bei maximal 71,4% und die binär logistische Regression zeigte ebenfalls keine signifikante Vorhersagekraft dieser Parameter, sodass die beiden Parameter ungeeignet erscheinen, um eine Neuroloues bei HIV-Patienten vorauszusagen. Für die Serum-Tests zur Erregerdiagnostik oder den Serumparameter Viruslast konnte ebenfalls keine Korrelation mit einer Neuroloues nachgewiesen werden. Gleiches gilt für die Erregerdiagnostik im Serum bei HIV-Negativen.

Möglicherweise ist der Unterschied zwischen unseren Ergebnissen und denen der drei Studien, die die o.g. Serum-Parameter als prädiktiv einstufen, darin begründet, dass unterschiedliche Kriterien zur Definition einer Neuroloues herangezogen wurden. So verwendeten Marra et al. im Gegensatz zu der hier durchgeführten Studie die Parameter Pleozytose  $> 20$  Zellen/ $\mu\text{l}$  oder positiver CSF-VDRL-Test [16]. Libois et al. verwendeten die gleichen Kriterien wie Marra et al., nahmen jedoch einen positiven ITPA-Index mit in die Diagnosestellung auf [53]. Ghanem et al. weiteten die Diagnosekriterien für eine Neuroloues sogar auf Auffälligkeiten im Liquor (Pleozytose  $> 10$  Zellen/ $\mu\text{l}$ , Liquorprotein  $> 50$  mg/dl oder positiver CSF-VDRL-Test) oder anders nicht erklärbare neurologische Auffälligkeiten aus und zeigten, dass erst ein Serum-RPR-Titer  $> 1:128$  als Risikofaktor für eine Neuroloues zu werten war [54]. Wang et al. fanden heraus, dass bei Serum-RPR-Titern  $> 1:32$  eine Viruslast  $> 10000$  copies/ml ein Risikofaktor für eine Neuroloues war [55].

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass der Serum-RPR und die CD4+-Helferzellzahl nicht ausreichend geeignet sind, eine Neuroloues vorherzusagen, sodass wir keine Empfehlung geben können, die Lumbalpunktion bei HIV-Patienten aufgrund dieser Serumparameter durchzuführen. Unser Ergebnis verdeutlicht, dass andere Serum-Parameter zur besseren Prädiktion einer Neuroloues definiert werden sollten.

## **5.6 Kritik an aktuellen Tests und Leitlinien**

Bereits 2001 wurde in den UK Guidelines festgestellt, dass eine sehr große Auswahl an verschiedenen Tests zur Erregerdiagnostik besteht: Allein in den UK-Laboratorien wurden im Jahr 2001 19 verschiedene Cardiolipin-Tests, 13 TPHA/TPPA-Tests, neun EIAs und sieben FTA-abs-Test verwendet [56]. Diese große Vielfalt an zur Verfügung

stehenden Tests stellte bei der Recherche für diese Studie ein großes Problem dar. Viele frühere Studien erforschten die verschiedenen Tests in ihrer Sensitivität und Spezifität, jedoch wurde in den seltensten Fällen erklärt, um welches Test-Kit es sich speziell handelte. Weiterhin war es schwierig Grenzwerte für die unterschiedlichen Testtiter im Liquor zu finden. Wie bereits in 4.2 beschrieben, wurde in keiner der Leitlinien eine eindeutige Empfehlung gegeben, ab welchem Titer ein CSF-TPPA-Test als positiv zu werten ist. Ähnlich verhält es sich bei dem RPR-Test im Liquor [33, 36, 40-41]. Die Beurteilung, ob der CSF-TPPA-Test positiv oder negativ ist, entfällt an der Charité Berlin, da in den deutschen Leitlinien der ITPA-Index mehr Gewicht hat, zu dessen Berechnung diese Beurteilung nicht notwendig ist [33]. Vielen Klinikern ist die Vielfalt der verschiedenen Testmöglichkeiten vermutlich gar nicht bewusst. Beispielsweise wird an der Charité Berlin immer ein VDRL-Titer im mikrobiologischen Befund angegeben, obwohl tatsächlich ein RPR-Test-Kit verwendet wird. Den meisten Klinikern ist wahrscheinlich nicht bewusst, dass die in verschiedenen Studien untersuchten Tests aufgrund verschiedener Testbedingungen nicht miteinander vergleichbar sind.

Selbst wenn man die Vielfalt der Tests erkannt hat, so bleibt die Interpretation der Leitlinien schwierig. Es wird häufig von positivem Testergebnis verschiedener Tests gesprochen ohne genaue Angaben, ab welchem Titer ein Test als positiv gilt [33, 40]. Des Weiteren sind nicht alle Kriterien bei der Lues-Diagnostik so eindeutig formuliert, dass sie keinen Spielraum bei der Interpretation lassen. Als Beispiel seien die Kriterien einer Neurolues-Diagnose in den europäischen Leitlinien genannt, auf die unter 3.4 genauer eingegangen wurde [40]: Dabei werden Formulierungen wie „und/oder“ verwendet, wobei dies sowohl „und“ als auch „oder“ meinen kann. Entsprechend könnte man immer „oder“ sagen. So könnten sich die Untersucher gewissermaßen aussuchen, ob sie möglichst viele oder möglichst wenige Patienten mit einer Neurolues identifizieren wollen. Je mehr Neurolues-Patienten identifiziert werden sollen, umso häufiger wird man die Aussagen als mit einem „oder“ verknüpft interpretieren.

Auch die Formulierung Liquorpleozytose ( $> 5-10/\text{mm}^3$ ) in den europäischen Leitlinien lässt Spielraum für Interpretation [40]. Möchte man möglichst viele Patienten identifizieren, verwendet man den Grenzwert von  $5 \text{ Zellen}/\text{mm}^3$ . Patienten, bei denen die Liquorpleozytose genau zwischen  $5$  und  $10 \text{ Zellen}/\text{mm}^3$  liegt, sind ebenfalls schwierig einzuordnen. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten ohne Neurolues zeigten bereits eine mittlere Leukozytenzahl von  $9/\mu\text{l}$  unabhängig von der HIV-

Koinfektion. Hier wären ein höherer Grenzwert und eine konkretere Festlegung wünschenswert.

In der deutschen Leitlinie wird die bei HIV-Patienten bereits ohne Neurolues auftretende Liquorpleozytose und –proteinerhöhung nicht in die Kriterien für eine wahrscheinliche Neurolues einbezogen, sondern ein allgemeiner Wert ohne Berücksichtigung des HIV-Status angegeben [33]. Unsere Daten konnten zeigen, dass HIV-koinfizierte Patienten ohne Neurolues bereits im Mittel eine Proteinkonzentration im Liquor von 145 mg/dl (23 – 650 mg/dl) aufweisen, die die Kriterien der deutschen Leitlinie für eine Proteinerhöhung im Liquor bei der Neurolues-Diagnostik erfüllt. Daher wäre es sinnvoll, die Kriterien noch mehr an den HIV-Status anzupassen und ggf. andere Grenzwerte bei HIV-Koinfektion festzulegen. Dies erscheint insbesondere daher wichtig, da HIV-Patienten ein höheres Risiko für eine Syphilisinfektion haben, als HIV-negative Patienten[45].

Ein Liquorparameter, der sowohl bei HIV-positiven als auch HIV-negativen Patienten zur Vorhersage einer gesicherten oder wahrscheinlichen Neurolues signifikant geeignet ist, ist die Blut-Liquor-Schrankenstörung. Diese sollte möglicherweise bei der Diagnose einer Neurolues einen größeren Stellenwert bekommen.

Der Vergleich der deutschen und europäischen Leitlinien zeigt, dass eine Kombination der europäischen und deutschen Kriterien die meisten Neurolues-Fälle identifizieren würde. Man kann also durchaus diskutieren, ob ein positiver CSF-TPPA-Test, der durch ein entzündliches Liquorsyndrom oder einen anderen Aktivitätsparameter im Liquor wie den RPR- bzw. VDRL-Test oder den IgM-FTA-abs-Test bestätigt wird, geeignet ist, eine Neurolues zu diagnostizieren. Allerdings sollte zusätzlich der HIV-Status und das Vorliegen eines entzündlichen Liquorsyndroms auf Grund einer HIV-Koinfektion berücksichtigt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Leitlinien Lücken aufweisen, wenn es darum geht, die Erregerdiagnostik im Liquor zu interpretieren und genaue Kriterien für die Diagnose einer Neurolues festzulegen, die HIV-koinfizierte und damit eventuell besonders gefährdete Patienten eindeutig berücksichtigen und keinen Spielraum für Interpretation lassen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Marra, C.M., *Neurosyphilis*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2004. **4**(6): p. 435-40.
2. Dylewski, J. and M. Duong, *The rash of secondary syphilis*. Cmaj, 2007. **176**(1): p. 33-5.
3. Goh, B.T., *Syphilis in adults*. Sex Transm Infect, 2005. **81**(6): p. 448-52.
4. Kent, M.E. and F. Romanelli, *Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management*. Ann Pharmacother, 2008. **42**(2): p. 226-36.
5. Bremer, V., U. Marcus, and O. Hamouda, *Syphilis on the rise again in Germany--results from surveillance data for 2011*. Euro Surveill, 2012. **17**(29).
6. Frippiat, F., et al., [*Syphilis in 2008: practical aspects and controversies*]. Rev Med Suisse, 2008. **4**(168): p. 1823-7.
7. Wolters, E.C., *Treatment of neurosyphilis*. Clin Neuropharmacol, 1987. **10**(2): p. 143-54.
8. Ghanem, K.G., et al., *Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(6): p. 816-21.
9. Stoner, B.P., *Current controversies in the management of adult syphilis*. Clin Infect Dis, 2007. **44** Suppl 3: p. S130-46.
10. Prevention, C.f.D.C.a. *Sexually Transmitted Diseases*. *Syphilis*.; Available from: <http://www.cdc.gov/std/syphilis/default.htm>.
11. Zellan, J. and M. Augenbraun, *Syphilis in the HIV-infected patient: an update on epidemiology, diagnosis, and management*. Curr HIV/AIDS Rep, 2004. **1**(3): p. 142-7.
12. Rolfs, R.T., et al., *A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection*. The Syphilis and HIV Study Group. N Engl J Med, 1997. **337**(5): p. 307-14.
13. Buchacz, K., et al., *Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections*. Aids, 2004. **18**(15): p. 2075-9.
14. Kofoed, K., et al., *Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response*. Sex Transm Dis, 2006. **33**(3): p. 143-8.
15. Lynn, W.A. and S. Lightman, *Syphilis and HIV: a dangerous combination*. Lancet Infect Dis, 2004. **4**(7): p. 456-66.
16. Marra, C.M., et al., *Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features*. J Infect Dis, 2004. **189**(3): p. 369-76.
17. *Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men--four cities, United States, January 2002-June 2004*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2007. **56**(25): p. 625-8.
18. Flores, J.L., *Syphilis. A tale of twisted treponemes*. West J Med, 1995. **163**(6): p. 552-9.
19. Singh, A.E. and B. Romanowski, *Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features*. Clin Microbiol Rev, 1999. **12**(2): p. 187-209.
20. Hutto, B., *Syphilis in clinical psychiatry: a review*. Psychosomatics, 2001. **42**(6): p. 453-60.

21. Timmermans, M. and J. Carr, *Neurosyphilis in the modern era*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(12): p. 1727-30.
22. Brown, D.L. and J.E. Frank, *Diagnosis and management of syphilis*. Am Fam Physician, 2003. **68**(2): p. 283-90.
23. Baughn, R.E. and D.M. Musher, *Secondary syphilitic lesions*. Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(1): p. 205-16.
24. Chan, D.J., *Syphilis and HIV co-infection: when is lumbar puncture indicated?* Curr HIV Res, 2005. **3**(1): p. 95-8.
25. Lukehart, S.A., et al., *Invasion of the central nervous system by Treponema pallidum: implications for diagnosis and treatment*. Ann Intern Med, 1988. **109**(11): p. 855-62.
26. Golden, M.R., C.M. Marra, and K.K. Holmes, *Update on syphilis: resurgence of an old problem*. Jama, 2003. **290**(11): p. 1510-4.
27. Farhi, D. and N. Dupin, *Management of syphilis in the HIV-infected patient: facts and controversies*. Clin Dermatol, 2010. **28**(5): p. 539-45.
28. Davis, L.E. and J.W. Schmitt, *Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis*. Ann Neurol, 1989. **25**(1): p. 50-5.
29. Marra, C.M., et al., *Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis*. Arch Neurol, 1995. **52**(1): p. 68-72.
30. Marra, C.M., et al., *Alternative cerebrospinal fluid tests to diagnose neurosyphilis in HIV-infected individuals*. Neurology, 2004. **63**(1): p. 85-8.
31. Castro, R., et al., *Evaluation of the Treponema pallidum particle agglutination technique (TP.PA) in the diagnosis of neurosyphilis*. J Clin Lab Anal, 2006. **20**(6): p. 233-8.
32. Young, H., G. Aktas, and A. Moyes, *Enzywell recombinant enzyme immunoassay for the serological diagnosis of syphilis*. Int J STD AIDS, 2000. **11**(5): p. 288-91.
33. Schofer, H., et al., *[Syphilis. Guideline of the German Sexually Transmitted Diseases Society for diagnosis and therapy of syphilis]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2006. **4**(2): p. 160-77.
34. De Silva, Y., M. Walzman, and M. Shahmanesh, *The value of serum TPHA titres in selecting patients for lumbar puncture*. Genitourin Med, 1991. **67**(1): p. 37-40.
35. Marra, C.M., *Deja vu all over again: when to perform a lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis*. Sex Transm Dis, 2007. **34**(3): p. 145-6.
36. Workowski, K.A. and S. Berman, *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010*. MMWR Recomm Rep, 2010. **59**(RR-12): p. 1-110.
37. Schofer, H., et al., *Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG)*. Genitourin Med, 1996. **72**(3): p. 176-81.
38. Johns, D.R., M. Tierney, and D. Felsenstein, *Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus*. N Engl J Med, 1987. **316**(25): p. 1569-72.
39. Birnbaum, N.R., R.H. Goldschmidt, and W.O. Buffett, *Resolving the common clinical dilemmas of syphilis*. Am Fam Physician, 1999. **59**(8): p. 2233-40, 2245-6.
40. French, P., et al., *IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis*. Int J STD AIDS, 2009. **20**(5): p. 300-9.
41. Kingston, M., et al., *UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008*. Int J STD AIDS, 2008. **19**(11): p. 729-40.

42. Wong, H.C., D. *Evaluation of Fujirebo TPPA Kit (T. pallidum particle agglutination)*. 1997; Available from: [http://nedcon.clindia.nl/files/Publicaties\\_Clindia\\_Benelux\\_B.V/Syphilis\\_Evaluati\\_on\\_Fujirebio\\_TPPA\\_PHL\\_UK.pdf](http://nedcon.clindia.nl/files/Publicaties_Clindia_Benelux_B.V/Syphilis_Evaluati_on_Fujirebio_TPPA_PHL_UK.pdf).
43. Marra, C.M., *Update on neurosyphilis*. *Curr Infect Dis Rep*, 2009. **11**(2): p. 127-34.
44. Castro, R., E.S. Prieto, and F. da Luz Martins Pereira, *Nontreponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis: an evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) tests*. *J Clin Lab Anal*, 2008. **22**(4): p. 257-61.
45. Horberg, M.A., et al., *Syphilis epidemiology and clinical outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected patients in Kaiser Permanente Northern California*. *Sex Transm Dis*, 2010. **37**(1): p. 53-8.
46. Bremer, V. *Syphilis in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2011*. 2012; Available from: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/48\\_12.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/48_12.pdf?blob=publicationFile).
47. Harding, A.S. and K.G. Ghanem, *The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review*. *Sex Transm Dis*, 2012. **39**(4): p. 291-7.
48. Rompalo, A.M., et al., *Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study*. *Sex Transm Dis*, 2001. **28**(3): p. 158-65.
49. Hutchinson, C.M., et al., *Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection*. *Ann Intern Med*, 1994. **121**(2): p. 94-100.
50. Shalaby, I.A., et al., *Syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-infected patients*. *Arch Ophthalmol*, 1997. **115**(4): p. 469-73.
51. Holtom, P.D., et al., *Prevalence of neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected patients with latent syphilis*. *Am J Med*, 1992. **93**(1): p. 9-12.
52. Collis, T.K. and C.L. Celum, *The clinical manifestations and treatment of sexually transmitted diseases in human immunodeficiency virus-positive men*. *Clin Infect Dis*, 2001. **32**(4): p. 611-22.
53. Libois, A., et al., *HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture*. *Sex Transm Dis*, 2007. **34**(3): p. 141-4.
54. Ghanem, K.G., et al., *Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients*. *AIDS*, 2008. **22**(10): p. 1145-51.
55. Wang, Y.J., et al., *Syphilis and neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected patients: a retrospective study at a teaching hospital in Taiwan*. *J Microbiol Immunol Infect*, 2012. **45**(5): p. 337-42.
56. McElborough, D.J., *Guidelines for serological testing for syphilis*. *Sex Transm Infect*, 2001. **77**(1): p. 79.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Vita Merins, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Lues und Neurolues – Diagnostische Tests und Stellenwert der Liquorpunktion selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind.

Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Vita Merins hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Merins, V.**, Hahn, K. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid. Eur J Med Res. 2015; 20(Okttober 2015): Artikel-Nr. 81, Seiten 1-7. 1,495 Impact Punkte.

Beitrag im Einzelnen: Entwicklung des Studiendesigns; Erhebung, Analyse und Interpretation der Daten und Darstellung der Ergebnisse.

Publikation 2: **Merins V.**, Hahn, K. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Neurowoche 2014, München. Posterpräsentation: The value of diagnostic parameters in CSF in Neurosyphilis

Beitrag im Einzelnen: Entwicklung des Studiendesigns; Erhebung, Analyse und Interpretation der Daten; Darstellung der Ergebnisse als Poster und Posterpräsentation.

Publikation 3: **Merins, V.**, & Hahn, K. Deutsch-Österreichischer-AIDS-Kongress 2013, Innsbruck. Vortrag und Poster: Neurosyphilis und HIV-Koinfektion: klinische Bedeutung und Liquordiagnostik

Beitrag im Einzelnen: Entwicklung des Studiendesigns; Erhebung, Analyse und Interpretation der Daten; Darstellung der Ergebnisse als Posters und Präsentation der Ergebnisse als Vortrag.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikationsliste und Kongressbeiträge**

**Merins, V.**, Hahn, K. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid. Eur J Med Res. 2015; 20(Okttober 2015): Artikel-Nr. 81, Seiten 1-7. 1,495 Impact Punkte. <http://doi.org/10.1186/s40001-015-0175-8>

**Merins V.**, Hahn, K. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Neurowoche 2014, München

Posterpräsentation: The value of diagnostic parameters in CSF in Neurosyphilis

**Merins, V.**, & Hahn, K. Deutsch-Österreichischer-AIDS-Kongress 2013, Innsbruck

Vortrag und Poster: Neurosyphilis und HIV-Koinfektion: klinische Bedeutung und Liquordiagnostik

## **Danksagung**

Ich möchte mich herzlich bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Katrin Hahn für die Bereitstellung des interessanten Themas und die stets motivierende Unterstützung bei dieser Arbeit bedanken. Jederzeit war sie geduldig, freundlich und stets bereit Ratschläge zu geben und mir bei der Planung und Auswertung dieser Arbeit zur Seite zu stehen.

Besonderer Dank gilt meinem Verlobten Alex, der mich immer unterstützt und motiviert hat und mir immer mit gutem Rat zur Seite stand.

Bei meinen Eltern, Geschwistern und Freunden möchte ich mich ganz besonders herzlich für die Unterstützung während meines Studiums und weiteren Werdegangs bedanken.