

***Epidemiologische Entwicklung von Gonorrhoe und Syphilis:
Eine 10 Jahres-Beobachtung von Patienten der Grazer STD-
Ambulanz***

eingereicht von

Diyani Upeka DEWASURENDRA

0211594

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Umweltdermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. Peter KOMERICKI

Graz, am 01.09.2009

I. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.09.2009

Unterschrift

II. Danksagung

Mein Dank gilt Priv. Doz. Dr. Komericki für die Unterstützung und Betreuung meiner Arbeit. Weiters möchte ich meinen Eltern einen großen Dank für ihre stete Unterstützung während des gesamten Studiums aussprechen. Die letzten Jahre wären ohne sie in finanzieller Hinsicht nicht so sorgenlos verlaufen. Schlussendlich gebührt mein Dank meinen Freunden Tharuka, Elisabeth und Uschi für die Hilfe bei der Gestaltung und Formatierung der vorliegenden Arbeit und das anschließende Korrekturlesen dieser.

III. Zusammenfassung

Diese Arbeit hat zum Ziel, die Zahlen der neu aufgetretenen Gonorrhoe- und Syphilisfälle in Graz näher zu beleuchten.

In den letzten Jahren hat die Aufmerksamkeit gegenüber sexuell übertragbaren Infektionen merklich nachgelassen. V.a. junge Leute messen diesen und der Wichtigkeit der Verhütung keine Bedeutung mehr bei. Hierfür wird auf der einen Seite die neue Therapie für AIDS und auf der anderen Seite ein Mangel an Aufklärung angeführt. Welcher Grund es tatsächlich ist, habe ich für diese Arbeit nicht erhoben.

In dieser Studie soll es um die Zahl der Neuinfizierten in Graz gehen und um den europaweiten Vergleich. Auch hier ist eine hohe Anzahl Gonorrhoe- und Syphilisinfizierter zu verzeichnen, v.a. in den östlichen Ländern Europas. Eine andere bemerkenswerte Veränderung, die der europaweite Vergleich zu Tage gebracht hat, ist, dass eine gegensätzliche Entwicklung bezüglich der Zahl Infizierter zwischen Ost- und Westeuropa von statten geht. Während die Inzidenzraten für Osteuropa seit Jahren im Sinken begriffen sind, steigen sie in Westeuropa immer weiter an. Als eine mögliche Ursache kommen für den Anstieg in Westeuropa vermehrte Migration und Prostitution, für den Rückgang in Osteuropa verbesserte Präventionsmaßnahmen in Frage.

Ein Rückgang der Fallzahlen ist in Westeuropa nicht zu verzeichnen, vielmehr ist mit einem weiteren Anstieg zu rechnen, da zum aktuellen Zeitpunkt noch keine geeigneten Maßnahmen zur Prävention getroffen wurden und die gesellschaftliche Stigmatisierung eine große Hürde darstellt.

Aufgrund der bestehenden gesellschaftlichen Barrieren ist die Dunkelziffer als hoch zu erachten. Die Zunahme an Syphilis- und Gonorrhoeinfektionen zeigt auf, wie wichtig funktionierende präventive Maßnahmen wären.

IV. Abstract

The purpose of this diploma thesis is to illuminate the status quo of gonorrhoea and syphilis in Graz.

In the past years the attention concerning sexually transmitted infections decreased noticeably, mainly younger people do not attach much importance to this subject and to the importance of proper prevention. A possible answer for this change of mind could be knowledge of a new therapy available for AIDS and on the other side an absence of education. For this thesis I have not investigated on the underlying problem.

The emphasis of this thesis is to show the account of newly infected people in Graz and furthermore the pan-European comparison. I found a remarkably high number of gonorrhoea- and syphilis infections in Europe, above all in Eastern Europe, however the pan-European comparison showed an oppositional trend regarding Western and Eastern Europe: A noteworthy change is taking place in Eastern Europe, the incident rates are decreasing noticeably while those for Western Europe are increasing with every year. A potential cause for the rise of number of infected people in Europe might be the increased migration and prostitution, whilst Eastern Europe started preventive measures to stop a further rise of STIs. Because preventive measures are not yet fully accomplished in West Europe and the social stigmatization is still existent, further increase is to be expected.

Because of the existing non-acceptance of gonorrhoea and syphilis the estimated number of unreported cases should be considered high. The increasing numbers of syphilis and gonorrhoea emphasizes the need for efficient preventive actions.

V. Abkürzungen

AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartattransaminase
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CDC	Center for Disease Control
DALY	Disability-Adjusted Life Years
DGI	Disseminierte Gonokokken Infektion
ED	Einzelosis
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FTA	Fluoreszenz-Treponema pallidum-Antikörper-Test
SPHA	Solid-Phase-Häm-Adsorptionstest
FTA-ABS	FTA-Absorptionstest
GBD	Global Burden of Disease
MSM	Men Who Have Sex with Men
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSV	Herpes Simplex Virus
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IR	Inzidenzrate
KBR	Komplement-Bindungsreaktion
KG	Körpergewicht
TROMP	Treponema Rare Outer Membrane Proteins
LPS	Lipopolysaccharide
ME	Millionen Einheiten
MHK	Minimale Hemmkonzentration
ÖGDV	Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
p.o.	per os
PCR	Polymerasekettenreaktion
PID	Pelvic Inflammatory Disease
RPRC	Rapid-Plasma-Reagin-Card-Test
STD	Sexually Transmitted Diseases
STI	Sexually Transmitted Infections
TNF	Tumornekrosefaktor

TPHA	Treponema pallidum-Hämagglutinationstest
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory Test
WHO	World Health Organization

VI. Inhaltsverzeichnis

I.	Eidesstattliche Erklärung.....	II
II.	Danksagung.....	III
III.	Zusammenfassung.....	IV
IV.	Abstract.....	V
V.	Abkürzungen.....	VI
VI.	Inhaltsverzeichnis.....	VIII
1	Einleitung.....	1
2	Gonorrhoe.....	8
2.1	Historische Aspekte.....	8
2.2	Pathogenese.....	11
2.3	Klinik.....	14
2.3.1	Manifestation beim Mann.....	14
2.3.2	Manifestation bei der Frau.....	17
2.3.3	Extragenitale Manifestationen.....	18
2.3.4	Gonorrhoe bei Kindern:.....	19
2.3.5	Disseminierte Gonokokken-Infektion (DGI).....	20
2.4	Diagnostik.....	22
2.5	Therapie.....	25
	Epidemiologische Auswertung.....	27
2.5.1	Geschlechtsbezogene Analyse.....	28
2.5.2	Altersbezogene Analyse.....	30
2.5.3	Vergleich mit ausgewählten europäischen Ländern.....	31
3	Syphilis.....	33
3.1	Historische Aspekte.....	33
3.2	Pathogenese.....	36
3.3	Klinik.....	38
3.3.1	Frühsyphilis.....	38
3.3.1.1	Primärstadium.....	38
3.3.1.2	Sekundärstadium.....	39
3.3.1.3	Frühlatenz.....	40
3.3.2	Spätsyphilis.....	40
3.3.2.1	Spätlatenz.....	40
3.3.2.2	Tertiärstadium.....	41
3.3.2.3	Kardiovaskuläre Syphilis.....	42
3.3.2.4	Neurosyphilis.....	42

3.3.3	Kongenitale Syphilis	42
3.4	Diagnostik.....	44
3.5	Therapie	47
3.6	Epidemiologische Auswertung.....	50
3.6.1	Geschlechtsbezogene Analyse	51
3.6.2	Altersbezogene Analyse	52
3.6.3	Vergleich mit ausgewählten europäischen Ländern.....	53
4	Diskussion	56
5	Literaturverzeichnis.....	IX
6	CURRICULUM VITAE	XIII

1 Einleitung

Bevor ich mich den Krankheiten Gonorrhoe und Syphilis im Detail widme, möchte ich im folgenden Kapitel STI und klassische Geschlechtskrankheiten, sowie die Problematik, diese längerfristig in den Griff zu bekommen, erörtern.

Sexuell übertragbare Infektionen, auch sexually transmitted infections (STI) oder sexually transmitted diseases (STD) genannt, werden durch sexuelle Interaktion übertragen.

STI sind die ältesten Krankheiten der Menschheit. Eine Untergruppe der STI sind die durch die Geschlechtskrankheitsgesetze definierten klassischen Geschlechtskrankheiten. Dazu gehören Syphilis, Gonorrhoe, Lymphogranuloma venereum und Ulcus molle.

Es gibt über 30 Erreger, die für STI in Frage kommen. Die antibiotische Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten (Venera) machte diese selten und ließ die Hoffnung aufkommen, dass man sie ausrotten könne. Mit dem Auftreten der neuen Seuche HIV war man aber mit neuen Hürden konfrontiert. (1)(2)(3)(4)

Ein Begriff, der von der Weltbank eingeführt wurde, ist „DALY“, disability-adjusted life years. Von der WHO wird DALY definiert als „Die Summe der verlorenen potentiellen Lebensjahre aufgrund von vorzeitiger Mortalität und von verlorenen produktiven Jahren aufgrund von Arbeitsunfähigkeit.“ Je höher der DALY-Wert, desto geringer wird die Lebensqualität. Laut GBD (Global Burden of Disease Study) sind es über 24 Mio. DALY, die durch Syphilis, Gonorrhoe und Chlamydien verloren gehen. (5)(6)

Trotz der Vielfalt an Erregern ähneln die Geschlechtskrankheiten sich in den zugrunde liegenden pathologischen Mustern. Zu diesen gehören genitale Ulcera und Erosionen mit lymphogener Transmission, wie z.B. bei Syphilis, Ulcus molle, Lymphogranuloma venereum und Granuloma inguinale. Ein weiteres Grundmuster sind die ascendierenden und nicht ascendierenden epithelialen Infektionen der urogenitalen Hohlgane, die durch *N. gonorrhoeae* oder *Chlamydia trachomatis* verursacht werden.

Zu weiteren Reaktionsmustern gehören Vulvovaginitis, lokalisierte Virusläsionen mit Rezidiv-Wahrscheinlichkeit, Ektoparasitosen, systemische Erkrankungen, Darminfektionen und Hepatitis A. (2)

Einige der STI-Erreger haben noch die folgenden Charakteristika gemein: Ihr einziger Wirt ist der Mensch, sie beschränken sich auf die genitalen Regionen, sie reagieren auf physikalische und chemische Reize hochsensibel, insbesondere gegenüber Trockenheit. Sie können nur bei länger dauernder Interaktion, bei feuchter und warmer Umgebung oder bei mechanischer Reizung übertragen werden. (2)

Viele der STI-Erreger zeigen Tendenzen zu Misch- oder multiplen Infektionen, was wiederum die Behandlung erschwert. Ebenso kann eine Infektion, die sich klinisch nicht manifestiert hat, übersehen werden. Beispielweise kann bei einer gemeinsamen Infektion von Gonorrhoe mit einer asymptomatischen Syphilis, wenn nur die Gonorrhoe behandelt wird, die Syphilis übersehen werden und direkt in die Latenzphase übergehen. Die Möglichkeit von Mischinfektionen macht bei Vorliegen einer STI die Untersuchung auf andere STI vor Beginn einer Therapie notwendig. (2)

Typische klinische Zeichen, die an eine STI denken lassen, sind bei der Frau der genitale Fluor, Unterleibsbeschwerden, irreguläre Menstruation und Dyspareunie. Beim Mann verursachen STI urethralen Fluor, Dysurie, Balanitis und skrotale Schmerzen. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen können genitale Ulcerationen, genitale Warzen, rektale Schmerzen oder Ausfluss, Mono- oder Oligoarthritis und Konjunktivitis vorkommen. Diese Symptome können hinweisend auf bestimmte Erreger sein. (1)

Es gibt so genannte „echte“ Risikofaktoren (1), dazu gehören u.a. promiskuitives Verhalten, Prostitution, fehlende Verhütung, mangelndes Vertrauen zu Ärzten und mangelnde Compliance.

Relative Risikofaktoren sind junges Alter, früher erstmaliger Geschlechtsverkehr und der gesellschaftliche Status. (1)(2)

Eine spezielle Risikogruppe ist die der Männer, die Sex mit Männern haben (MSM). Diese setzen sich durch Bereitschaft zu Risikoverhalten einem höheren Infektionsrisiko gegenüber STI/HIV aus.

Eine Veränderung haben die Venera im Laufe der Zeit und aufgrund der vorhandenen Therapieoptionen hinsichtlich ihrer Schwere durchgemacht. Fulminante Verlaufsformen werden rarer, aber latente und asymptomatische nehmen zu. (2)

Auf die Problematik, die STI mit sich brachten, reagierten Österreich und die BRD mit der Erlassung der Geschlechtskrankheitsgesetze. In Österreich wurde das Gesetz seit der Einführung im Jahr 1945 beibehalten. Krankheiten, die in Österreich anzeigepflichtig sind, sind Gonorrhoe, Syphilis, Lymphogranuloma inguinale und Ulcus molle, allerdings nur dann, wenn sich die Patienten einer Untersuchung oder Therapie entziehen. (2)(7)

Zur Prävention und Dämmung der Zahl von Neuinfektionen wurden von der WHO 2006 (8) Strategien entwickelt, die von 2006 bis 2015 umgesetzt werden sollen. Die wichtigsten Punkte sind hier zusammengefasst:

Von der WHO werden pro Jahr 340 Mio. Neuinfektionen verzeichnet, verantwortlich hierfür sind *Treponema pallidum*, *N. gonorrhoeae* und *T. vaginalis*. Die höchsten Anstiege finden sich in Süd-Ost-Asien, Zentralafrika, in Südamerika und in der Karibik. (8)

Die wichtigsten Punkte, die die WHO erreicht sehen will, sind:

- Anhalten zum bewussten Gesundheitsverhalten
- eine ganzheitliche, kontinuierliche und leistbare Versorgung
- Krankenhäuser zugänglicher zu machen
- klare und verständliche Aussagen bezüglich Gesundheitsmanagement
- Zugang zu Informationen
- Verbindung von öffentlichen und privaten Einrichtungen

Diese Präventionsmaßnahmen sind v.a. in Entwicklungsländern ein wichtiges Anliegen. (8)

Durch ein geeignetes Präventionsprogramm können Morbidität und Mortalität gesenkt werden und damit die ökonomische Belastung für die jeweiligen Länder. Weiters soll durch solche Programme indirekt die Zahl der HIV-Neuinfektionen gesenkt werden, denn genitale Ulcerationen und genitale Warzen erhöhen das Infektionsrisiko für HIV. Ein weiterer Punkt, der durch die neuen Präventionsmaßnahmen kontrolliert werden soll, beinhaltet die schwerwiegenden Komplikationen bei Frauen. Bei 10% -40% der Frauen mit unbehandelten Chlamydieninfektionen ist die Entwicklung von entzündlichen Beckenerkrankungen zu beobachten. 30%-40% weiblicher Infertilitätsfälle sind durch post-infektiöse Tubenmalformationen verursacht. Frauen mit einer STI sind anfälliger für Nicht-STI, weil die Scheidenflora in Missbalance ist und somit nicht ausreichend Schutz bieten kann. (8)

Diese Maßnahmen müssen sich auch auf Schwangere erstrecken, um kongenitale und perinatale Infektionen zu verhindern. Besonders in den Anfängen der Schwangerschaft kann man mit einer rechtzeitigen Intervention das Outcome für Mutter und Kind verbessern. Bei fehlender Behandlung der an Gonorrhoe erkrankten Mutter und fehlender Prophylaxe nach der Geburt entwickeln 30%-50% aller Neugeborenen eine Ophthalmia neonatorum, die in Erblindung resultieren kann. Davon sind jährlich 1000 bis 4000 Neugeborene betroffen. (8) Insbesondere um eine kongenitale Syphilis zu verhindern ist es wichtig, dass die Primärprävention bei Frauen funktioniert oder im Rahmen der Sekundärprävention die Diagnose gesichert und somit die Therapie schnellst möglich eingeleitet wird. Es sind noch immer 30% aller Schwangeren, die keine Untersuchung erhalten und bei denen der erste Besuch erst in der 20.-24. Schwangerschaftswoche erfolgt. Dies ist aber, um eine kongenitale Syphilis zu verhindern, zu spät. (8)(9)

Ein großes Anliegen bei der Bekämpfung von STI ist die Identifizierung asymptomatischer Personen. In solchen Fällen sind Präventions- und Aufklärungsmaßnahmen besonders wichtig um Infektionen zu verhindern. Notwendig dafür sind eine sichere Diagnose, die richtige Therapie, altersentsprechende Aufklärung und Mitbehandlung der Partner. (8)

Für eine erfolgreiche Prävention sind Erneuerungen in der Diagnostik und Therapie notwendig. (8)

Eine detaillierte Anamnese ist unabdingbar. Diese soll Fragen der sexuellen Identifizierung, Anzahl der Sexpartner und Art des Kontaktes klären.

Bei der Erfassung des klinischen Status sollte beim Mann der Genitalbereich einer genauen Inspektion und Palpation unterzogen werden, das schließt auch die Palpation der Hoden und die Retraktion der Vorhaut mit ein. Weiters ist die Entnahme eines urethralen Exprimats nötig, und bei Frauen ist eine gynäkologische Untersuchung durchzuführen. (1)

Für Gebiete mit beschränkten therapeutischen Ressourcen empfiehlt die WHO das sogenannte „Syndromic Management“. Von der WHO sind 7 Syndrome festgelegt: Vaginaler Fluor, Urethraler Fluor, genitale Ulcera, Unterleibsbeschwerden, Hodenschwellung, inguinale Schwellung und Neonatale Konjunktivitis. Für diese 7 Syndrome gibt es Algorithmen, anhand derer man das weitere Prozedere bestimmen kann. (8)(10)

Grundlegend für diese Behandlungsform ist das Erfassen von Symptomen, die zu gewissen Erregern passen. Dann wird der Keim, der in dem betreffenden Land am häufigsten vorkommt, therapiert.

Die Therapeutika müssen gewisse Standards erfüllen: (8)(10)

- sie müssen billig sein
- sie müssen vorzugsweise in einer ED und oral verabreichbar sein
- die Wirkungsrate darf 95% nicht unterschreiten
- die Neben- und Wechselwirkungen müssen überschaubar sein
- Resistenzen sollten ausgeschlossen werden
- eine Schwangerschaft darf keine Kontraindikation sein

Um das Risiko, an einer STI zu erkranken, einzuschätzen, müssen die „de facto-Infektiosität“, die durchschnittliche Häufigkeit neuer Partner und die Dauer der Infektiosität verstanden werden. Unter „de facto-Infektiosität“ versteht man die natürliche Infektiosität unter Einschluss aller Schutzmaßnahmen. Diese Faktoren werden in der folgenden Formel in Beziehung zueinander gebracht: (2)(8)

$$R_0 = \beta \times c \times D$$

R_0 steht für die Zahl der Neuinfektionen im Beobachtungszeitraum, β für die Übertragungseffizienz, D für die durchschnittliche Dauer der Infektiosität und c für die durchschnittliche Zahl der Sexpartner.

Es gibt Erreger, die eine hohe Infektiosität (β), aber eine kurze Infektiositätsdauer (D) haben. HIV hat aber z.B. nur eine niedrige Infektiosität, infizierte Personen sind aber lange infektiös. Bei *T. pallidum* und *N. gonorrhoeae* verhalten sich β und D gleichermaßen. (2)(8)

Der nun folgende Absatz soll das wichtige Thema der Mitbehandlung der Partner diskutieren. Diese Möglichkeit sollte allen HIV-, Syphilis- und Gonorrhoe-Infizierten nahe gelegt werden. Der wesentliche Vorteil einer Partner-Mitbehandlung ist, dass die Übertragungskette gestoppt und Reinfektionen verhindert werden können. Je mehr Partner erreicht werden, umso größer ist die Auswirkung. (8)(9)(11)

Mit einem erfolgreichen Service kann auf mehreren Ebenen eine Veränderung vollzogen werden. So kann das Verhalten positiv verändert und damit das Infektionsrisiko minimiert werden, wobei diese beiden Punkte unter „kurzfristige Auswirkung“ fallen. Dies führt in weiterer Folge zu einer Abnahme der STI/HIV-Übertragungsrate, -Mortalität und -Morbidität, welche zu den mittelfristigen Auswirkungen gehören. Zu den längerfristigen gehören der

Inzidenzrückgang von STI/HIV, Kostenminimierung und Verbesserung der allgemeinen Gesundheit. (11)

Ein anderes Präventionsprogramm ist das BORDERNET (12), ein Projekt der Europäischen Union. Dieses Programm befasst sich mit Grenzgebieten zwischen den alten und neuen EU-Mitgliedsstaaten. Denn v.a. in diesen Gebieten stiegen die Zahlen von STIs an.

Die wichtigsten Ziele von BORDERNET sind, dass die Inzidenzen für STI dokumentiert, epidemiologische Entwicklungen erfasst, Hochrisikogruppen und Risikoverhalten identifiziert werden, sowie die Schaffung bedarfsgerechter Interventionsmaßnahmen und Dokumentation.

Die Gebiete, die untersucht werden, sind die deutsch-polnischen, die österreichisch-slowakischen und die italienisch-slowenischen Grenzgebiete.

Erste Ergebnisse von BORDERNET zeigen eine massive Zunahme von Chlamydien-Infektionen. HIV-Tests wurden am häufigsten durchgeführt. Prostitution stellt das bedeutendste Risiko für Frauen dar, bei Männern ist es homosexuelles Verhalten. In der Risikogruppe MSM wurde vorwiegend HIV und Syphilis diagnostiziert. Bei Prostituierten waren Chlamydien und Gonorrhoe am häufigsten.

Ein großes Problem, das im Rahmen der BORDERNET nochmals bestätigt wurde, ist der defizitäre Kondomgebrauch. Laut Angaben hatten ein Sechstel der Frauen und mehr als ein Drittel der Männer sporadisch ungeschützten Geschlechtsverkehr gehabt.

Im folgenden Absatz soll ein kurzer Überblick über die Epidemiologie der STI gegeben werden.

STI sind hauptsächlich dann häufig anzutreffen, wenn die Zeit im Umbruch begriffen ist. Hierzu gehören die Nachkriegszeiten nach dem ersten und zweiten Weltkrieg. In diesen Jahren konnte man einen sprunghaften Anstieg vermerken, danach wieder in den 70er Jahren im Zusammenhang mit der „sexuellen Revolution“. War Anfang des 20. Jahrhundert das männliche Geschlecht noch in der Mehrzahl, glich sich das mit den Jahrzehnten immer mehr an. (2)

In den USA nahmen die Zahlen für Gonorrhoe von 1975 bis 1997 ab, die Zahlen nahmen ab 2000 zu und betragen 2007 355.991 Fälle, davon fallen 156 Fälle/100.000 in den Süden der USA. Eine weitere US-Studie, durchgeführt in 8 westlichen Staaten (u.a. Alaska, Kalifornien, New Mexiko, Utah usw.), zeigte, dass die Zahl der Gonorrhoe-Fälle von 56,3 Fällen/100.000 im Jahr 2000 auf 85,6 Fälle/100.000 im Jahr 2005 angestiegen war. Die Zahl der infizierten

Männer nahm um 46,7% und die der infizierten Frauen um 58,5% zu. Die am häufigsten betroffene Altersgruppe war die zwischen 20 und 29 Jahren. (13)(14)

In den USA ist die Infektionsrate für Gonorrhoe innerhalb der afroamerikanischen Bevölkerung 18-fach höher als innerhalb der weißen Bevölkerung. Auch übertragen Männer häufiger die Erkrankung auf die Partnerin weiter, als Frauen auf ihre Partner. (13) Im Fall von Gonorrhoe hängt die Wahrscheinlichkeit einer Infektion stark von der Anzahl der Partner ab. Die Prävalenz ist am größten, wenn es ein bis zwei Wochen vor der Untersuchung zu sexuellen Kontakten gekommen war. (15)

In den USA wurde in den Jahren 1999 bis 2007 in acht Städten die Prävalenz erfasst. Laut dieser Erhebung waren MSM 2007 für 65% der primären und sekundären Syphilis-Fälle verantwortlich. (16)

Ähnliche Daten gibt es für das Grazer Patientengut noch nicht. Damit soll sich diese Diplomarbeit befassen.

2 Gonorrhoe

2.1 Historische Aspekte

Die Ursprünge der Gonorrhoe können bis ins Neue Reich der Ägypter zurückverfolgt werden. (17) So gibt es Aufzeichnungen aus dem Jahre 1350 v. Chr. über eine Erkrankung, die eine Erektion des Penis verursacht. Behandelt wurde mit „Einspritzungen“ in die Urethra. Ob diese dokumentierte Krankheit tatsächlich Gonorrhoe ist, kann nicht sicher belegt werden, in Frage kommt auch Bilharziose, die damals in Ägypten sehr häufig war. (18) Detailliertere Dokumente gibt es aus dem Jahre 1200 v.Chr. In der Thora wird eine ansteckende Krankheit unter den Juden erwähnt, die gelblichen Ausfluss verursacht. Die Herrscher ließen, um die Erkrankung in den Griff zu bekommen, alle Erkrankten töten. (18) Im Buch des Levitikus werden Anweisungen gegeben, wie man mit einem Mann zu verfahren hat, der Ausfluss zeigt. Zur Reinigung wurde sieben Tage Abstinenz empfohlen. (19) Bereits griechische Gelehrte wie Hippokrates von Kos (460 v.Chr.-370 v.Chr.) (20) dokumentierten eine Erkrankung namens „Tabes dorsalis“ der Harnwege, Niere und Blase, die durch die „Freude an der Venus“ verursacht werde. Ob eine Ansteckungsgefahr bestand, wird nicht erwähnt. (18)(21)

268 v.Chr.-246 v.Chr. wurde im Zuge der Übersetzung des Alten Testaments der Begriff „Gonorrhoe“ aufgebracht. Etymologisch bedeutet Gonorrhoe „Samenfluss“. Auch Galen von Pergamon (129 n.Chr.-216 n.Chr.) dokumentierte Gonorrhoe als Samenfluss, der mit dem Tod endet. Die damalige Behandlung bestand in Abstinenz und Reinigen der Augen von Neugeborenen. Man kann also davon ausgehen, dass Gonorrhoe als Geschlechtskrankheit bekannt war, aber wie schon der Begriff „Samenfluss“ vermuten lässt, wurde die Krankheit oft als physiologisches Phänomen missgedeutet. Eine eindeutige Bezugnahme zur sexuellen Übertragung findet man in spätmittelalterlichen Schriften. (18)(21)(22)(23)

Der Begriff „Tripper“ fand erstmals 1378 eine Erwähnung. Der im englischen Sprachraum verwendete Ausdruck „the clap“ könnte sich auf einen Bezirk in Paris beziehen. Der Bezirk „Le Clapier“ war im Mittelalter bekannt für Prostitution. (21)

Häufig wurde Gonorrhoe mit Syphilis verwechselt. Aber mit der seuchenartigen Ausbreitung der Syphilis im 16. und 17. Jhd. war die Gonorrhoe nebensächlich geworden. Wie viele andere Geschlechtskrankheiten auch wurde Gonorrhoe damals als Variante der Syphilis gedeutet. (18)(21) Das wurde durch die häufigen Mischinfektionen noch bestärkt. Der von John Hunter durchgeführte Selbstversuch um Syphilis von Gonorrhoe zu trennen, stiftete noch mehr Verwirrung. 1767 applizierte er sich eine Injektion bestehend aus gonorrhöischem Ausfluss. Er erkrankte aber sowohl an Gonorrhoe als auch Syphilis und kam daher zum Schluss, dass beide Erkrankungen durch denselben Erreger übertragen werden. Diese Ergebnisse veröffentlichte Hunter 1786 in seinem Buch „A treatise on the venereal disease“ Erst ca. 1867 konnte Ricord beweisen, dass es zwei voneinander unabhängige Krankheiten sind. Den endgültigen Beweis lieferte Neisser mit der Identifizierung der *Neisseria gonorrhoeae* 1897. Eine Kultivierung des Erregers gelang Lestikow und Löffler 1882. (18)(21)(22)

Der französische Arzt Jean Fernel (1504-1558) beschrieb die Gonorrhoe, ihre Therapie und die Komplikationen im Detail. Als Therapie wurden von ihm Siphon-Spülungen, Behandlung mit einer Sonde oder Einführung von Wechselkathetern in die Urethra verordnet. Um die Komplikation einer so genannten „carunculæ“, einer tumorösen Veränderung am Blasenhals, zu behandeln, empfahl er eine 24-Stunden-Sondenapplikation in die Urethra. (22) Sandelholz u.a. konnten Entzündung und Ausfluss reduzieren. Aber die Komplikation der Harnröhrenverengung konnte so nicht verhindert werden. Hierfür mussten schmerzhaft Dehnungsbehandlungen angewendet werden, z.B. durch die Einführung von Stäben oder Kathetern. (22)

Erst in den 40er Jahren des 20. Jhd. wurde ein systemisch wirkendes Medikament, das auch längerfristig Abhilfe schafft, eingeführt. Durch p.o.-Gabe von Sulfonen konnte Gonorrhoe geheilt werden. Man ging davon aus, dass durch Sulfonamide das retikuloendotheliale System aktiviert wurde. Man vermutete auch, dass durch Protasil- und Sulfonamidbindungen das Wachstum gehemmt würde. (24)

Ein anderer Meilenstein neben Neissers Entdeckung war die Einführung der Credé-Prophylaxe durch den deutschen Gynäkologen Carl Sigmund Credé (1819-1892). Es war damals schon bekannt, dass die Gonokokken im Rahmen der Geburt durch Kontakt mit genitalem Sekret übertragen werden. Auch wurde Ophthalmia mit Silbernitrat therapiert. Aber Credé verwendete diese Therapie um einer Ophthalmia neonatorum vorzubeugen. Zu Credés Zeit betrug die Inzidenz für Ophthalmia neonatorum 13,6%. 1881 veröffentlichte Credé seine Prophylaxe-Therapie. Nach Säuberung der Augen wurde ein Tropfen 2% Silbernitrat je Auge

appliziert. Bei 1160 behandelten Neugeborenen betrug die Inzidenz für Ophthalmia nur noch 0,15%. (25)

2.2 Pathogenese

Neisseria gonorrhoeae bzw. Gonokokkus gehört zur Familie Neisseriaceae. Hierzu gehören insgesamt 14 Untergruppen, neben *Neisseria* auch *Kingella*, *Aquaspirillum* und *Chromobacterium*. Zur Gruppe der *Neisseria* zu zählen sind *N. gonorrhoeae* und *N. meningitidis*. Die Infektionswahrscheinlichkeit hängt von der Art, Größe und Virulenz sowie der natürlichen Resistenz oder der Immunität ab. Frauen sind z.B. durch pH-Unterschiede während der Menstruation teilweise geschützt. Auch Harnspezifikationen, wie Osmolarität und Harnsäure-Anteil, können eine bakterizide und bakteriostatische Wirkung haben. Durch Kreuz-Antigene können Patienten, die sich mit anderen gram-negativen Erregern angesteckt haben, Antikörper gegen Gonokokken bilden, wodurch die Sensibilität reduziert sein oder überhaupt eine Resistenz bestehen kann. (26)

N. gonorrhoeae sind unbewegliche, Oxydase-positive, aerobe und schnell wachsende Kokken mit einem Durchmesser von 0,6 bis 1,0 µm Größe und aufgrund des paarweisen Bestehens zur Gruppe der Diplokokken gehörend. Hierbei liegen die konkaven Seiten zueinander. Gonokokken formieren sich zu Kolonien zusammen. (26)(27)(28)(29)

Es gibt über 70 *N. gonorrhoeae*-Stämme. Diese unterscheiden sich untereinander durch unterschiedliche Wachstumstendenzen, unterschiedliche Oberflächen-Protein-Versionen sowie andere LPS-Typen. (27)

Die Oberflächenmembran besteht aus Proteinen, Phospholipiden und Lipopolysacchariden (LPS). Die LPS der Gonokokken unterscheiden sich von enteralen LPS durch das Bestehen von mehrfach verzweigten Oligosacchariden und dem Fehlen von O-Antigenen. Aufgrund dessen werden diese LPS auch als LOS spezifiziert und befinden sich während des Bakterienwachstums in einer Blase. Gonokokken sind einerseits in der Lage, mehrere LOS zu produzieren und andererseits diese zu variieren. LOS führen zu Zellschäden und lösen die Freisetzung von Proteasen und Phospholipasen aus. LOS spielen auch eine entscheidende Rolle in der Empfindlichkeit gegenüber dem Immunsystem. Gonokokken nutzen Sialinsäure um die Oligosaccharid-Komponente so zu verändern, dass aus immunsensitiven resistente Bakterien entstehen. Diese veränderten Bakterien weisen Ähnlichkeiten mit Erythrozyten auf, was dazu führt, dass sie vom Immunsystem nicht erkannt werden. (26)(27)

Durch die Aktivierung von Komplement, Phagozytose durch Neutrophile tragen LOS zur Produktion des typischen Fluors bei.

Bakterien mit unveränderten LOS und Por sind hoch sensitiv auf Antikörper. Bindet ein Antikörper aber zuerst an Rmp, verhindert dies die bakterizide Wirkung von Antikörpern auf LOS und Por und schützt die Bakterien vor dem Komplement-System. (26)(27)

Die Immunsensitiven werden vom Immunsystem erkannt und eliminiert. Initial dafür verantwortlich sind IgG und IgM. Im Fall der resistenten Bakterien ist für die Unempfindlichkeit IgA durch Bindung an Rmp verantwortlich, weil dies die IgG-Funktion behindert. (26)

Durch Adhäsion und Penetration dringen Gonokokken in Epithelzellen ein. Sie binden sich nur an Mikrovilli von cilienlosen Zylinderepithelzellen. Mediiert wird diese Phase der Adhäsion von N-Methylphenylalanin-Pili, deren wichtigste Untereinheit PiliE ist und die gesamte Oberfläche des Bakteriums bedecken, und dem sogenannten Opa-Protein. Der erste Teil der Adhäsion wird von den Pili in Gang gesetzt, der zweite Teil von dem Opa-Protein, welches für die Bindung und anschließende Invasion entscheidend ist. Das Opa-Protein bindet sich an LOS von nahe liegenden Gonokokken. Diese bilden so einen Biofilm. (26)(27)(30)

Nach erfolgreicher Bindung gelangen sie mit Hilfe der Mikrovilli an die Zelloberfläche und – mittels der Parasiten-initiierten-Endozytose eingehüllt von einer Vakuole – in das Innere der Zelle. Dort eingetroffen werden Gonokokken exozytotisch aus der Vakuole entlassen. Entscheidend für diese Invasionsphase ist das Porin-Protein (Por) an der Zelloberfläche der Gonokokken. Das Por-Protein bildet einen Anionen-Kanal durch die äußere Membran. Sobald der Gonokokkus in die Zelle eingedrungen ist, ist er gegen Antikörper, Komplement und Neutrophile geschützt. (26)(27)

Ein anderes Oberflächenprotein ist das Rmp, das immer in Beziehung mit LOS und Por aufzufinden und für die Pathogenese von Bedeutung ist. (26)(27)

In der Phase der Infektion werden LOS und Peptidoglycan freigesetzt. Diese führen zur Aktivierung des Komplementsystems und LOS triggert die Freisetzung von TNF.

Gleichzeitig finden sich am Ort der Adhäsion Neutrophile, die mit der Phagozytose der Gonokokken beginnen. Das Por-Protein schützt dabei ca. 2% der Gonokokken trotz Phagozytose vor dem Absterben. (26)(27)(30)

Um innerhalb der Epithelzellen zu wachsen brauchen Gonokokken Transferrin-Rezeptor-gebundenes Eisen. Dieses Eisen ist auch für die Invasion wichtig. Gonokokken binden nur an

menschliches Transferrin bzw. Lactoferrin. Dies erklärt auch, warum der Mensch als einziges Reservoir in Frage kommt. (26)(27)

Durch die Infektion mit Gonokokken werden sowohl lokal als auch systemisch Antikörper ausgeschüttet. Lokal sind das in erster Linie IgA und IgG, welche mit LOS, Por, Opa und Rmp reagieren. Die IgA-Antwort ist nur von kurzer Dauer und ebbt schnell nach Einsetzen der Therapie ab. IgG dagegen bleiben länger nachweisbar. Im Fall einer DGI sind die Antikörper gegen LOS in höherer Konzentration vorhanden als bei einer lokalen genitalen Infektion. (26)

Personen, bei denen ein angeborener Komplement-Defekt bekannt ist, sind einem höheren Risiko, eine DGI oder Reinfektionen zu entwickeln, ausgesetzt. (26)(28)

Für die Infektiosität der Gonokokken sind die adhäsiven Fähigkeiten entscheidend, die verhindern, dass die Gonokokken aus der Urethra ausgespült werden, und die Fähigkeit in Gegenwart von Neutrophilen zu bestehen. Eine weitere Besonderheit ist, dass Gonokokken, die ins Blut geraten, dort dem Immunsystem entkommen, was einerseits durch die Sialinsäure und andererseits durch Rmp gewährleistet wird. (27)

2.3 Klinik

Es können bis zu zehn Tage vergehen bis die ersten Symptome manifest werden. Beginnend in der Fossa navicularis beim Mann und in der Zervix bei der Frau entwickelt sich die Infektion in andere Lokalisationen mit dem entsprechenden Epithel weiter. Hiervon betroffen sind nur Bereiche mit Zylinderepithel. Dazu gehören Urethra, Prostata und Nebenhoden beim Mann, bei der Frau die Urethra, Zervix, Eileiter und Bartholin-Drüsen, sowie Rektum und Pharynx bei beiden Geschlechtern. (28)

Nach ein bis zehn Tagen post infectionem beginnt mit typischer Symptomatik die akute Phase. Wobei Frauen im Gegensatz zu Männern häufig asymptomatisch sind.

Wird keine Behandlung eingeleitet, geht die akute in die subakute Phase mit weniger Klinik und schließlich in die chronische Phase über. Aber auch in der chronischen Phase, die sechs bis zwölf Monate post infectionem beginnt, kann sich bei ausreichender Gewebsdrainage und Immunität eine Spontanheilung einstellen. Reinfektionen sind aufgrund der heterogenen Antigene immer möglich, auch knapp nach der Ausheilung. (28)(30)

Gefürchtet sind Einziehungen aufgrund der Entzündung mit subepithelialer Fibrosierung, Befall lokaler Anhangsgebilde mit oder ohne eitriger Einschmelzung und als lebensgefährliches Bild kann es zu einer hämatogenen Sepsis, der so genannten disseminierten Gonokokken-Infektion (DGI), kommen. (28)(30)

Eine wichtige Differentialdiagnose ist die Chlamydieninfektion. Sie äußert sich mit ähnlichen Symptomen und wird in bis zu 30% als Ko-Infektion gemeinsam mit einer Gonorrhoe übertragen. Um Missverständnisse und Übertherapierung mit Antibiotika zu vermeiden, sollte routinemäßig bei Gonorrhoe-Verdacht immer auf Chlamydien untersucht werden. (28)(30)

Im Folgenden soll ein Blick auf die klinische Manifestation beim Mann und bei der Frau geworfen werden.

2.3.1 Manifestation beim Mann

Beim Mann beginnt die Gonorrhoe mit einer Urethritis gonorrhoeica anterior. Hierbei ist die Pars spongiosa urethrae der Harnröhre betroffen. Etwa zwei bis sechs Tage nach Ansteckung kommt es zu ausgeprägtem „rahmig“-gelblichen Ausfluss und Dysurie, davor bemerkt der Patient meist Prickeln und Brennen der Harnröhre. (28)(30)

Inspektorisch kann eine Rötung des Meatus urethrae festgestellt werden. Aufgrund des Fluors kann durch zusätzliche Keimabsiedlung eine Balanoposthitis auftreten. (28)(30)

10% der infizierten Männer können jedoch auch komplett asymptomatisch sein. Während der akuten Phase können Urethraldrüsen (Littre-Drüsen) und Präputialdrüsen (Tyson-Talgdrüsen) befallen werden und durch Verschluss der Ausführungsgänge bis zum Periuethralabszess führen. (28)(30)

Weitere Komplikationen der Urethritis anterior sind neben der oben erwähnten Balanoposthitis Tysonitis, Littritis, die Paraurethritis durch Infektion der aus der Fossa navicularis mündenden Gänge. (28)

Eine andere Komplikation, die früher häufiger war, ist die durch subepitheliale Infiltration der Urethra verursachte Periuethritis. Durch Einschmelzung der Littré-Abszesse im Corpus spongiosum entsteht ein Periuethralabszess. Klinisch zeigt sich ein derber Strang ventral des Penis. Es gibt zwei Stellen, an denen der Periuethralabszess auftreten kann, nämlich die Fossa navicularis und der hintere Bereich des Bulbus urethrae. Der Abszess kann mit anschließender Eiterentleerung in die Harnröhre perforieren, was in manchen Fällen zu Fistelbildung führen kann, bei mehrfachem Vorliegen von solchen Fisteln kann dies in Miktionsveränderungen resultieren. (28)

Die einseitige Cowperitis ist eine weitere Komplikation der Urethritis anterior. Die Folge ist meist ein Abszess. Typische Symptome sind klopfender Schmerz im Perineum und Fremdkörpergefühl im Bereich der hinteren Urethra. Die betroffenen Männer berichten über Schmerzen bei der Defäkation, Harndrang, fieberhafte Zustände und manchmal Harnverhalten, verursacht durch M.compressor urethrae-Spasmen. Die Diagnose erfolgt durch palpatorischen Nachweis. Auch in diesem Fall kann der Abszess perforieren und zwar ins Perineum. (28)(30)

Bei Fortleiten der Infektion, wegen ausbleibender Therapie, entwickelt sich über den Sphincter urethrae externus eine Urethritis posterior. Diese führt zu Pollakisurie und Hämaturie. Systemisch zeigen sich Fieber, Arthralgien und grippale Symptomatik. (28)(30)

Um eine Urethritis posterior von einer Urethritis anterior zu unterscheiden, wendet man die Zweigläserprobe an. Der Patient uriniert zuerst in das eine Glas und anschließend in das

zweite. Bei einer Urethritis anterior ist der Inhalt im ersten Glas trüb, im zweiten Glas klar, bei einer Urethritis posterior sind beide Proben trüb. Um einen noch klareren Beweis zu bekommen, kann man die Dreigläser-Methode anwenden. Nach Spülung der Urethra anterior mit Oxyzyanatlösung wird die Flüssigkeit in einem Glas gesammelt, nach Säuberung der Urethra anterior von Eiter werden zwei weitere Proben gezogen. Ist die zweite Probe auch im Drei-Gläser-Test trüb, dann ist es mit ziemlicher Sicherheit eine Urethritis anterior. (28)

Durch die ascendierende Infektion kann es zu diversen Komplikationen kommen, die aufgrund der klinischen Manifestation schwer voneinander abzugrenzen sind. Differentialdiagnostisch müssen *E. coli*-, *S. faecalis*, *Staph. aureus*- und Chlamydieninfektionen ausgeschlossen werden. (30)

Durch Entzündung der Prostataausführungsgänge kommt es zur (häufig asymptomatischen) Prostatitis. Bei Befall der glandulären Azini entwickelt sich eine akute Prostatitis, und bei Verschluss von Abgängen ein Prostataabszess. Typische Klinik sind Fieber, perianaler und suprapubischer Schmerz, Harndrang und Dysurie. Die Prostata ist bei rektal-digitaler Untersuchung einseitig geschwollen und druckdolent. Ein Prostataabszess äußert sich ebenfalls mit schmerzhaftem Stuhl- und Harndrang, massiver Verschlechterung des Allgemeinzustandes und akutem Harnverhalten. Der Abszess kann mit Eiterentleerung in die Urethra oder Rektum perforieren. (28)

Eine seltene Komplikation ist der Mitbefall der Vesiculae seminales und Ductus ejaculatorius. Die Symptome sind ähnlich jener der Prostatitis. Bei der palpatorischen Inspektion tastet man die druckdolenten Samenbläschen als verhärtete Gebilde. (28)

Auch die Epididymitis ist eine heute seltene Komplikation; sie machen weniger als 1% der Gonorrhoe-Fälle aus. Sie manifestiert sich mit schlagartig beginnenden Schmerzen und mit Schwellung, die in den Unterbauch ausstrahlen können. In diesem Fall muss das Vorliegen einer Appendizitis ausgeschlossen werden. Meist ist auf der infizierten Seite auch der Hoden mit Rötung, Schwellung und extremer Schmerzhaftigkeit betroffen. Aufgrund der Tunica albuginea-Schwellung lassen sich Hoden und Nebenhoden palpatorisch nicht voneinander trennen. Wenn der infizierte Mann jung ist, sollte immer auch an Hodentorsion, maligne Hodentumore und Mumpsorchitis gedacht und in diese Richtung diagnostisch abgeklärt werden. Eine Epididymitis wird durch vorsichtiges Anheben des Skrotums von einer Hodentorsion abgegrenzt. Wird das Anheben als erleichternd empfunden, handelt sich um eine Epididymitis. (28)(30)

Bei fehlender Behandlung kommt es zur Chronifizierung. Die Klinik ist zurückhaltend oder der Patient ist beschwerdefrei. Auch labordiagnostisch wird der Keimnachweis selten möglich. Das chronische Stadium kann entweder in Spontanheilung resultieren oder in einer chronischen gonorrhöischen Urethritis. Dieser Zustand ist gekennzeichnet durch immer wieder auftretende Ausbrüche ausgelöst durch Begleiterkrankungen oder vermehrten Geschlechtsverkehr und zieht gewisse Komplikationen mit sich. Dazu gehören die chronische Littritis mit derben Veränderungen seitlich der Harnröhre, die chronische Periurethritis und bindegewebige Verengung. Diese Komplikationen waren früher öfter als heute zu finden und wurden mittels Bougieren behandelt. (28)

2.3.2 Manifestation bei der Frau

Schwieriger zu erfassen ist die Gonorrhoe bei der Frau, weil sie in ca. 50% asymptomatisch ist. Der häufigste Ort der Infektion ist der Muttermund. Begleitend kann bei 70-90% eine Urethritis vorkommen. Auch wenn Symptome bestehen, sind diese meist uncharakteristisch und von etwa 80% wird nur ein vermehrter Fluor beschrieben. (28)(30)

Initial finden sich an drei Lokalisationen vermehrt Infektionszeichen. Einerseits an der Urethra (in 75% der Fälle nachgewiesen) – diese manifestiert sich mit Harndrang und Dysurie. Weiters an der Zervix (90% der Fälle nachgewiesen) – in diesem Fall ist die Patientin meist beschwerdefrei oder hat unspezifische Symptome wie Rückenschmerzen oder Dysmenorrhoe, ein eitriger Ausfluss fällt erst in schweren Verläufen auf. Andererseits findet man in 40% eine Proktitis – die Vagina bleibt wegen dem Plattenepithel und dem sauren Milieu stets ausgespart. (28)(30)

Zur Diagnose eignet sich der Swabtest. Verfärbt sich das Wattestäbchen nach Reinigung des Zervikalkanals gelblich, dann besteht eine Zervicitis gonorrhöica. (28)(31)

Durch Aszension nach oben kann es zur gonorrhöischen Salpingitis und Adnexitis oder zur Pelvic Inflammatory Disease (PID) kommen. Als begünstigende Faktoren kommen Menstruation, Entbindung und Fehlgeburten in Frage. Eine PID umfasst folgende Strukturen: Peritonitis, Endozervizitis, Endosalpingitis und Endometritis. Die Peritonitis ruft Übelkeit und Erbrechen hervor und Abszesse können sich entwickeln. Eine Endozervizitis bedingt lokale

Schmerzhaftigkeit, vaginalen Fluor oder kann asymptomatisch verlaufen. Bei einer Endosalpingitis stellen sich bewegungsabhängige Schmerzen im unteren Quadranten des Abdomen ein und es kann zu Abszessbildung führen. Eine Endometritis verursacht Menstruationsunregelmäßigkeiten. (30)(31)

Durch Mitbeteiligung der umliegenden Strukturen können Vulvitis, Skenitis, Zystitis und Bartholinitis auftreten. Letzteres trifft meist einseitig ein, ist besonders schmerzhaft und wenn die Ausführungsgänge obstruiert werden entwickelt sich ein Abszess. Für eine Bartholinitis müssen nicht immer Gonokokken als Erreger ursächlich sein. Auch Erreger wie *E. coli*, Chlamydien, Streptokokken, HSV oder *Proteus mirabilis* kommen in Frage. (28)(31)

Die bedeutendsten Komplikationen der Gonorrhoe sind bei der Frau die Salpingitis und PID. Das Beschwerdebild besteht aus krampfartigen Schmerzen und Fieber. Bei mildereren Verlaufsformen bestehen Menorrhagien und Dysmenorrhoe. Im Blutbild zeigt sich eine Leukozytose. Im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung zeigen sich Druckempfindlichkeit beider Fossae iliacae sowie Schmerzen bei der Seitwärtsbewegung der Zervix und schmerzempfindliche Fornices. Die Salpingitis kann weit reichende Konsequenzen haben, hier sind Infertilität und Extrauterin gravidität vorrangig. (28)(30)

Eine andere Komplikation ist die seltene gonorrhoeische Perihepatitis, oder auch Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom genannt. Durch eine ascendierende Adnexitis oder eine Gonokokkensepsis wird die Perihepatitis verursacht. Es finden sich Schmerzen im rechten Oberbauch mit Ausstrahlung in die ipsilaterale Schulter und wird durch Husten und körperliche Bewegung forciert. Im Zuge der Laparoskopie stößt man auf die typischen sogenannten „Violinsaitenadhäsionen“ der Leberkapsel mit anderen Bauchorganen und dem parietalen Bauchfell. (28)(30)

Im chronischen Stadium finden sich nur noch wenige Symptome, wie Fluor, wiederholte Portioerosionen, Zervix-Retentionszysten, milde chronische Urethritis und rezidivierende Bartholinitis. Da die Diagnostik schwierig und häufig ohne zufriedenstellende Aussage bleibt, ist ein eindeutiger Nachweis schwer zu gewährleisten. Wichtig ist auch hier der Ausschluss einer Chlamydien-Infektion. (28)

2.3.3 Extragenitale Manifestationen

Eine Besonderheit der Gonorrhoe ist die oropharyngeale Gonorrhoe. Sie tritt selten alleine auf und wird meist von einer genitalen Gonorrhoe begleitet. Übertragungsweg ist der orale Verkehr. Die beschriebenen Symptome reichen von Heiserkeit, Pharyngitis, Tonsillitis bis Schluckschmerzen, oder es werden keine Veränderungen vom Patienten beobachtet. (28)(32)
In 6% der Gonorrhoeefälle besteht eine isolierte pharyngeale Gonorrhoe. Bei urogenitaler Gonorrhoe besteht oft auch eine zusätzliche pharyngeale Komponente, bei Frauen in 8-22%, bei 3-7% der heterosexuellen Männer und bei 11-25% der MSM. 90% der Patienten mit pharyngealer Gonorrhoe entwickeln keine Symptome. Differentialdiagnostisch muss eine Meningokokken-Infektion ausgeschlossen werden. (30)

Eine weitere Besonderheit ist die anorektale Gonorrhoe, die überwiegend bei Männern vorkommt. Bei Frauen ist aufgrund der anatomischen Nähe eine rektale Mitbeteiligung durch genitale Weiterleitung möglich, aber auch bei MSM wird eine rektale Gonorrhoe häufiger beobachtet als bei heterosexuellen Männern. Eine isolierte rektale Beteiligung findet man bei 5% der Frauen und bei 40% der MSM. Männer präsentieren öfter Symptome als Frauen, dazu gehören analer Juckreiz, Proktitis, Schmerzen, Tenesmen und Obstipation. (28)(30)

Sowohl im Fall der oropharyngealen als auch der anorektalen Gonorrhoe ergeben sich folgende Probleme: Die zurückhaltende Klinik, sowie die erschwerte Diagnostik und die reduzierte Wirkung von Standardmedikamenten. Hierbei könnte die Bioverfügbarkeit eine Rolle spielen. (28)(30)

2.3.4 Gonorrhoe bei Kindern:

Präpubertäre Mädchen sind besonders empfindlich gegenüber Gonokokken. Das Plattenepithel der Vagina sowie das alkalische Milieu begünstigen eine Infektion.

Klinisch äußert sich eine Vulvovaginitis gonorrhoeica infantum mit Pruritus, eitrigem Fluor, Dysurie, fehlendem Appetit, Obstipation und Schlaflosigkeit. (30)

Damit alle Zweifel ausgeräumt werden können, müssen Keime, die ähnliche Klinik verursachen können, ausgeschlossen werden. Hierzu gehören u.a. Oxyuren, Candida und Trichomonaden. (30)

Gonoblenorrhoe:

Bei Neugeborenen wird die Gonoblenorrhoe Ophthalmia neonatorum genannt. Sie war im 19. Jhd. die häufigste Ursache für den Verlust der Sehkraft. Mit Einführung der Credé-Prophylaxe nahm die Inzidenz massiv ab. Sie ist aber in Entwicklungsländern noch immer ein großes Problem und die Hauptursache für Erblindung. (8)(30)

Die Ophthalmia neonatorum ist die Folge einer unbehandelten mütterlichen Gonorrhoe, die während des Geburtsvorganges auf das Kind übertragen wird. Die Infektion kann aber auch schon intrauterin erfolgt sein, insbesondere bei frühzeitigem Blasensprung oder bei Fehlgeburten. Es hat eine Infektion des Bindegewebssackes zur Folge und kann in weiterer Folge zu Erblindung führen. (28)(30)

Die Infektion führt in den ersten Tagen bis in die 3. Woche nach der Geburt zu einer Entzündung mit eitrig-zähflüssigem Ausfluss. Die Bindehaut ist gerötet, es besteht Schmerzhaftigkeit, Lichtempfindlichkeit und die Lider beider Augen sind geschwollen. Bei sofortiger Intervention kommt es zu einer totalen Abheilung; bleibt diese Behandlung aber aus, greift die Infektion auf die Kornea über: In weiterer Folge resultieren Ulcera und im schlimmsten Fall endet die Erkrankung in Erblindung. (28)(30)

2.3.5 Disseminierte Gonokokken-Infektion (DGI): (28)(29)(30)

DGI ist die systemische Folge einer gonorrhoeischen Septikämie und findet sich bei 0,5-3% aller Patienten, wobei Frauen mit 60-97% am häufigsten betroffen sind. Die dafür verantwortlichen Gonokokken-Stämme haben veränderte Oberflächen-Proteine und sind somit resistent gegenüber dem Komplementsystem und Antikörpern.

DGI wird meist durch Gonokokken herbeigeführt, die zwar sensibel auf Penicillin reagieren, aber gegenüber Bakteriolyse durch Komplementsysteme im Serum resistent sind. Man findet bei 5-15% der Patienten einen Komplementdefekt.

Am häufigsten manifestiert sich eine DGI als Arthritis-Dermatitis-Syndrom, davon sind 0,3-3% aller unbehandelten Gonorrhoe-Patienten betroffen.

Es treten drei charakteristische Symptome auf: Fieberspitzen bis zu 39°C, Gelenkschmerzen und vaskulitisches Exanthem. Der Gelenkschmerz äußert sich mit einseitiger und wandernder Polyarthralgie, die dann in eine Arthritis mit Erguss übergeht. Die betroffenen Gelenke sind Knie-, Hand-, Knöchel-, Ellbogen- und Fingergelenke. Eine Verschlechterung mit Bewegungseinschränkung tritt im Verlauf bei 30-40% der Patienten auf. Das betroffene Gelenk ist gerötet und überwärmt. Des Öfteren wird bei Patienten zudem auch eine

Tendosynovitis in 65% der Fälle beobachtet, meist sind die dorsalen Sehnen von Händen und Füßen betroffen.

Das Exanthem ist ein Bild aus Papeln, Pusteln und Hämorrhagien und ist eher an den unteren Extremitäten zu suchen. Selten finden sich auch hämorrhagische Bullae und nekrotische Veränderungen.

Komplikationen bzw. spätere Folgen der DGI sind Meningitis, Endokarditis, Perihepatitis gonorrhoeica und Osteomyelitis. Eine gonorrhoeische Endokarditis findet sich bei etwa 1-2% der Patienten und bei Männern häufiger als bei Frauen. Die Symptome reichen von Fieber über mehrere Wochen, bis zu Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit sowie Gewichtsverlust. Auskultatorisch hört man Insuffizienzgeräusche. Die Endokarditis betrifft meist die Aortenklappen.

Eine Perihepatitis gonorrhoeica zeichnet sich durch einen plötzlichen Beginn aus, die Patienten berichten über schneidenden Schmerz im oberen rechten Quadranten. Bei Palpation ist die Lebergegend druckempfindlich und Reibegeräusche sind auskultatorisch evaluierbar. Bei ca. 50% der betroffenen Patienten finden sich Leberfunktionsstörungen, wie z.B. erhöhte Werte für alkalische Phosphatase (AP) und Aspartattransaminase (AST), erhöhte Bilirubinwerte finden sich bei ca. 10% der Patienten. Histologisch finden sich fokale hepatozelluläre Nekrosen.

Eine DGI erfordert schnellst mögliche Diagnostik, da sie in Schüben verläuft und je länger sie andauert, desto seltener lässt sich die DGI anhand einer Blutkultur nachweisen. Bei nur 20-30% der DGI-Patienten findet sich ein positiver Kultur-Befund, wenn die Diagnostik in den ersten vier bis sieben Tagen erfolgt. Bei einer Arthritis findet man in der Synovialflüssigkeit 50.000 bis 200.000/mm³ Leukozyten und die Kultur ist in 30-50% positiv.

2.4 Diagnostik

Für die Diagnostik der Gonorrhoe kommen der direkte Erregernachweis, die Kultur, der Antigennachweis, PCR und DNS-Hybridisierung zur Anwendung. Am gängigsten sind der direkte Erregernachweis und die Kultur. (28)

Direkter Erregernachweis: (28)(30)

Bei Männern wird der Abstrich aus der Harnröhre entnommen. Bei Frauen erfolgt die Abstrichentnahme aus Harnröhre und Endocervix. Zudem werden noch bei entsprechender Anamnese anale und pharyngeale Abstriche entnommen.

Zum Anlegen eines mikroskopischen Präparates wird eine dünne Schicht Sekret auf einem Objektträger aufgebracht und mittels Hitze fixiert. Dann folgt eine Übersicht aus 1%igem Methylenblau. Bei der Beurteilung unter dem Mikroskop sucht man mit dem Ölimmersionsobjektiv nach leukozytenreichen Stellen. Typischerweise findet man intraleukozytäre Diplokokken. In frühen Stadien finden sich diese auch extraleukozytär. Durch die Methylenfärbung stellen sich alle Bakterien blau dar. Daher sollte diese Nachweismethode nur bei einer unkomplizierten Urethritis zur Anwendung kommen.

Je nach Stadium unterscheidet sich das Bild eines Abstrichpräparates. Im Akutstadium finden sich Leukozyten in Massen und sehr viele Gonokokken. Epithelzellen und Schleim sind kaum vorhanden. Diese nehmen mit Voranschreiten der Erkrankung zu und Leukozyten und Bakterien werden weniger. Es bildet sich eine Mischflora. Für solche Fälle und bei endocervicalen Abstrichen wird die Gram-Färbung heran gezogen. Gonokokken sind gramnegative Keime und färben sich daher rot. Bei der Gram-Färbung wird auf ein fixiertes Präparat eine Kristallviolettlösung aufgetropft, nach zwei Minuten mit Lugol-Lösung abgespült und nach weiteren drei Minuten mit 96%igem Alkohol abgespült. Anschließend folgt eine Spülung mit destilliertem Wasser. Dann folgt die Einfärbung mit Safranlösung. Zum Schluss wird noch einmal ausgespült und getrocknet.

Die Treffsicherheit des direkten Erregernachweises beträgt 95% bei Männern und 50-75% bei Frauen.

Gonokokken-Kultur: (28)(30)

Eine Kultur wird u.a. bei fehlender Symptomatik oder nicht eindeutiger Gram-Färbung angelegt. Als Nährmedien stehen viele unterschiedliche zur Verfügung, z.B. das Thayer-Martin-Medium. Dieses besteht aus denaturiertem Hämoglobin und Antibiotika und Antimykotika. Diese Zusätze sollen das Wachstum von anderen Keimen unterbinden.

Die Kulturplatten werden für 18 bis 24 Stunden bei 36°C, hoher Luftfeuchtigkeit und einem pH-Wert von 6,75 bis 7,5 gezüchtet. Nach Ablauf dieser Zeit finden sich entlang der Inokulationslinien konfluierende gräulich bis weißlich gefärbte glänzende Gonokokken. Bei Männern liegt die Treffsicherheit bei 98% und bei Frauen bei 80% bis 95%.

Zur Identifikation der Gonokokken verwendet man die Zuckerkfärbung in der Lingelsheim-Reihe. Da Gonokokken Glucose fermentieren, können sie so von *N. meningitidis* und *N. catarrhalis* unterschieden werden. (33)

DNA-Hybridisierung: (34)(35)

Die DNA-Hybridisierung bedient sich DNA-Sonden mit einer bestimmten Nukleotidfolge, die bestimmten Genteilen von Neisseria-Proteinen entsprechen, die meist nur bei pathogenen Spezies zu finden sind. Anhand dieser Sonden gelingt die Unterscheidung von pathogenen und apathogenen Neisserien.

Diese DNA-Sonden können sowohl abschnittsweise mit chromosomalen Neisseria-DNA hybridisieren als auch mit Teilen der mRNA, beide sind für die Pathogenität entscheidend. Die Sonden sind mit einem Detektionssystem (wie z.B. Lumineszenz oder Fluoreszenz) versehen und dieses Detektionssystem ermöglicht das Sichtbarmachen einer stattgefundenen Reaktion. Somit lässt sich eine schnelle quantitative und qualitative Analyse der Probe durchführen.

Die anderen Verfahren, die noch für die Diagnostik eingesetzt werden können, werden im Folgenden kurz angerissen.

Der Antigen-Nachweis mittels ELISA wird dann herangezogen, wenn der kulturelle Nachweis nicht möglich ist. Die Sensitivität beträgt 67%-96% und die Spezifität 94%-98%.

Dieses Verfahren ist aber für die Untersuchung analer oder pharyngealer Proben nicht geeignet. (28)(33)

PCR-Verfahren haben eine Sensitivität und Spezifität von 97% bei Männern. Bei Frauen betragen sie 100% und 99,4%.

Im Gegensatz zum ELISA-Verfahren eignet sich die PCR-Methode gut für extragenitale Proben. (28)(33)

Im Falle einer DGI kann man die Müller-Oppenheim-Reaktion, eine Komplement-Bindungsreaktion (KBR), heranziehen. Hierbei wird die Antigen-Antikörper-Reaktion des Untersuchungsmaterials durch ein hämolytisches Indikationssystem kenntlich gemacht. Das verwendete KBR-Antigen ist ein *N. gonorrhoeae*-Stamm, der in einem serumfreien Kulturmedium herangezüchtet wurde. (28)(33)

2.5 Therapie

Es gibt viele Antibiotika, die für die Therapie der Gonorrhoe zum Einsatz kommen; welches man aber schlussendlich verabreicht, hängt von der Resistenzlage ab. Man unterscheidet hierbei eine plasmidgebundene Resistenz gegenüber Penicillin und Tetracyclin und eine chromosomale Resistenz gegenüber Penicillin, Tetracyclin, Spectinomycin und Fluorchinolonen. Die Resistenz auf Chinolone wird durch die Mutation von *gyrA* oder *parC* verursacht. (28)(36)(37)(38)

Die Resistenzlage von *N.gonorrhoeae* hat sich im Laufe der Zeit merklich geändert. V.a. der 2. Weltkrieg und der jahrelange Einsatz von verschiedenen Antibiotika haben die Resistenzen rapide ansteigen lassen, so dass nach Ende des Krieges etwa ein Drittel der Stämme gegen Sulfonamid-Antibiotika resistent waren. Nach Entdeckung des Penicillins als Therapeutikum für Gonorrhoe war es lange Zeit das Mittel der Wahl, seither ist aber die anfängliche Empfindlichkeit deutlich abgefallen(36)(28)

Entscheidend für die richtige Antibiotika-Wahl ist die Berücksichtigung regionaler Gegebenheiten. (36)

Die Resistenzlage ist besonders in Entwicklungsländern, wie z.B. Thailand, höher als in Industrieländern wie den USA.

2007 wurden Stämme von Gonokokken gefunden, die grenzwertige MHK-Werte gegenüber Cephalosporine der dritten Generation und Azithromycin aufzeigen. (38)(39)(40)

Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe: (41)(42)

Hierzu gehören genitale, urethrale, anale und pharyngeale Manifestationen.

Von der CDC und der ÖGDV werden folgende Therapeutika empfohlen: 125mg (von der ÖGDV werden 250mg empfohlen) Ceftriaxon i.m. oder 400mg Cefixim oral. Falls eine Chinolonresistenz ausgeschlossen werden kann, kommen auch folgende Medikamente in Frage: 500mg Ciprofloxacin oral, 400 mg Ofloxacin oral oder 250mg Levofloxacin oral, alle als ED.

Therapie der komplizierten Gonorrhoe: (41)

Hierzu gehören Epididymitis und Adnexitis. Es werden die gleichen Antibiotika verschrieben, wie bei der unkomplizierten Gonorrhoe, aber für eine längere Dauer.

Therapie DGI:

Die Behandlung sollte unbedingt stationär erfolgen, hierbei hängt die Dauer der Therapie vom klinischen Verlauf ab. (28)(36)

Von großer Wichtigkeit ist es bei der DGI eine Meningitis und Endocarditis auszuschließen. CDC empfiehlt 1g Ceftriaxon i.m. oder i.v. alle 24 Stunden, diese Therapie sollte 1-2 Tage nach Einsetzen der Besserung weitergeführt werden. Besteht eine Meningitis oder Endocarditis, erhöht sich die Dosis von 1g auf 2g Ceftriaxon und wird alle 12 Stunden appliziert. Bei Meningitis erfolgt die Therapie für zehn bis vierzehn Tage und bei Endocarditis für vier Wochen. (28)(36)(42)

Therapie von Kindern:

Bei Kindern bis 12 Jahren und mit einem Körpergewicht unter 50 kg greift man auf 125mg Ceftriaxon i.m. als ED zurück. Wenn die Kinder älter als 12 Jahre sind und mehr als 50 kg wiegen, dann geht man vor wie bei Erwachsenen. (41)

Neugeborene mit Gonoblenorrhoe werden wegen der Gefahr der Perforation und Erblindung stationär behandelt. Es ist eine sofortige Therapie einzuleiten und bereits zu beginnen, wenn im Mikroskop gramnegative Diplokokken im Konjunktivalexsudat gefunden werden. Dann erfolgt das Anlegen einer Kultur und die Suche nach Chlamydia trachomatis. (28)

Für die Therapie infrage kommen 25-50mg/kg/KG Ceftriaxon i.m. oder i.v. (42)

Bei Neugeborenen von unbehandelten Müttern, wird die Credé-Prophylaxe durchgeführt. Heutzutage verwendet man 0,5% Erythromycin oder 1% Tetracyclin. (25)(43)

Bei ausreichend dosierter Therapie ist bereits nach wenigen Stunden eine Kultivierung nicht mehr möglich. Die Nachuntersuchung, welche den Versuch einer Kultivierung beinhaltet, sollte nicht später als eine Woche nach Therapie gemacht werden.(28) Sind noch immer Symptome vorhanden oder ist der Ausstrich oder die Kultur positiv, hat das Antibiotikum versagt oder es besteht eine neuerliche Infektion. Exakte Bestimmung von Keim und Resistenzlage ist obligat. Gibt es keinen Nachweis von Diplokokken, spricht es für eine „post-gonorrhoeische“ Urethritis oder Zervicitis. In weiterer Folge sind ein Chlamydiennachweis und die Therapie mit Tetracyclinen erforderlich. (28)

Epidemiologische Auswertung

Die nun folgenden Kapitel sollen der epidemiologischen Studie der Daten gewidmet sein, die für die Jahre 1997 bis 2007 in Graz erhoben wurden.

Diese Daten habe ich aus den Laborbüchern der Jahre 1997 bis 2006 erhoben und für das Jahr 2007 die Daten aus MeDocs erheben lassen.

Die erhobenen Daten beziehen sich nur auf Gonorrhoe-Fälle, die in der STD-Ambulanz der Grazer Universitäts-Hautklinik erfasst wurden. Andere Fälle, die von niedergelassenen Ärzten gemeldet wurden, sind in dieser Arbeit nicht erfasst worden.

Wie die Zahlen verteilt sind wird in den folgenden Abschnitten angeführt.

2.5.1 Geschlechtsbezogene Analyse

Dieses Kapitel soll die Verteilung der Fallzahlen innerhalb der Geschlechter diskutieren. (Fig.1)

Wie zu erkennen ist, beginnen ab 1997 die Zahlen für Gonorrhoe-Fälle zu steigen und befinden sich seitdem in einem Aufwärtstrend mit Einbrüchen in den Jahren 2000 und 2002. Ab 2003 kommt es zu einem sprunghaften Anstieg der Gesamtfallanzahl auf 32 mit einem Plateau in den Jahren 2005 und 2006. 2006 betrug die Fallzahl 37. Im Jahr 2007 sinken die Zahlen auf 32 Fälle.

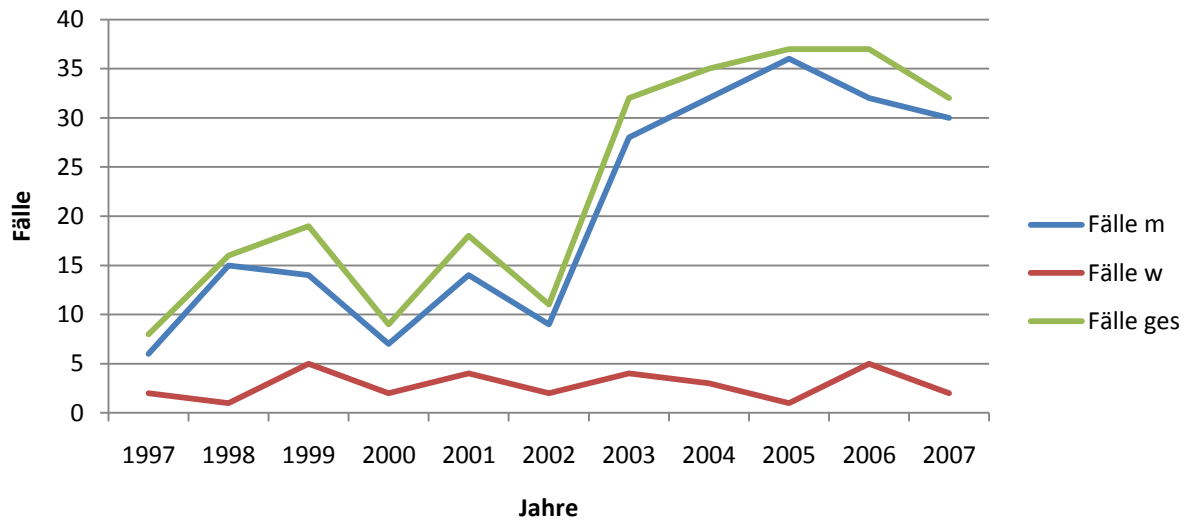
Auffallend ist die Verteilung der Geschlechter. Während sich die Zahl der erkrankten Frauen bis auf ein paar Ausreißer gleichbleibend verhält, steigt die der positiven Gonorrhoe-Fälle bei den Männern ab 2003 sprunghaft an.

Die Anzahl positiver Gonorrhoe-Fälle bei Männern ist auch maßgebend für die Entwicklung der Gesamtfallanzahl.

Eine mögliche Erklärung für den geringen Frauenanteil ist, dass diese vorwiegend von Gynäkologen diagnostiziert und von diesen gemeldet werden oder durch die Behandlung des Partners ein Arztbesuch als unnötig angesehen wird. Von der WHO wird die Mitbehandlung des Partners, falls bei ihm dieselben Symptome bestehen, auch ohne vorherige Diagnostik befürwortet. Die Dunkelziffer wird dadurch zwar höher, aber es kann eine weitere Ansteckung verhindert werden.

Wenn man die absoluten Zahlen betrachtet, so wurden insgesamt 254 Patienten in Graz positiv auf Gonorrhoe getestet, davon sind 223 Männer und nur 31 Frauen.

Diese Zahlen für Graz entsprechen dem allgemeinen österreichischen Trend für Gonorrhoe. Es ist in den letzten Jahren eine kontinuierliche Steigung zu verzeichnen.



Figur 1 Gonorrhoe-Infektionszahlen der Jahre 1997 - 2007 gesamt (ges) und geschlechterspezifisch (m und w)

2.5.2 Altersbezogene Analyse

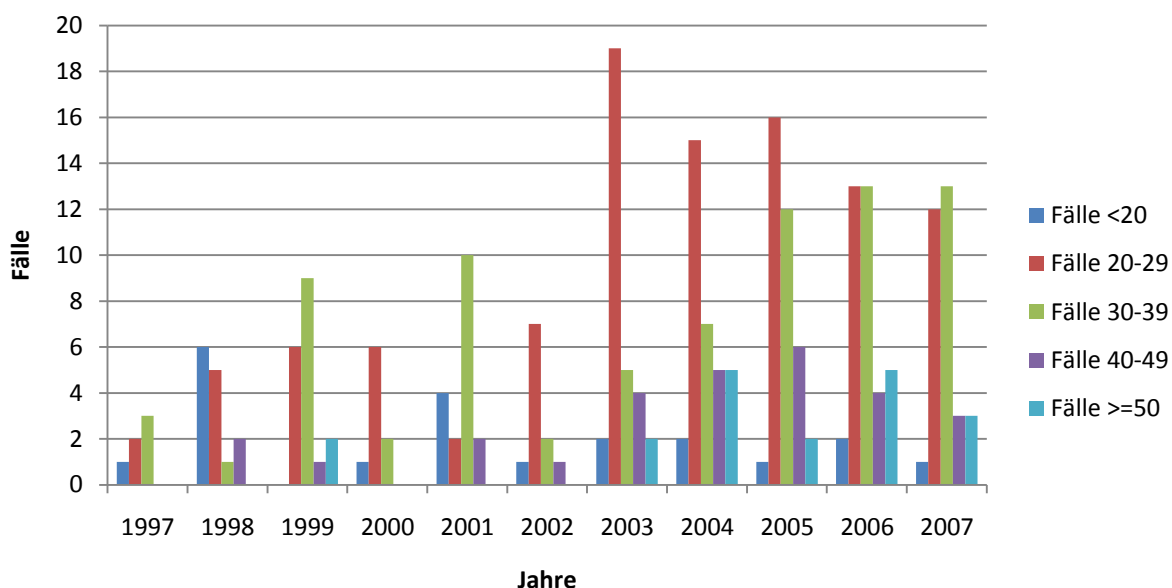
In diesem Abschnitt soll die Verteilung der Fälle pro Altersgruppe untersucht werden. Hierfür habe ich 5 Altersgruppen gewählt: Patienten unter 20 Jahren, von 20-29, von 30-39, von 40-49 und Patienten über 50 Jahren. (Fig.2)

1997 war die Altersgruppe der 30-39-Jährigen am häufigsten vertreten, 1998 kam es zu einem auffallenden Anstieg der Fallzahlen für unter 20-Jährige und für 20-29-Jährige. In den Jahren 1999 und 2001 waren es v.a. Patienten zwischen 30-39 Jahren, die positiv auf Gonorrhoe getestet wurden.

Ab 2002 überwiegt die Zahl der 20-29-Jährigen mit dem größten Ausschlag 2003. Danach stellt diese Altersgruppe die Mehrzahl der erkrankten Patienten dar. Die Zahl der erkrankten Jugendlichen (< 20) ist seit 2003 im Sinken begriffen. Ob dies auf eine bessere Verhütungsstrategie oder ausbleibenden Arztbesuch zurück zu führen ist, lässt sich nicht sagen.

Was diese Zahlen deutlich zeigen, ist, dass Gonorrhoe vorwiegend ein Problem v.a. der jungen Erwachsenen ist und hierbei v.a. der jungen männlichen Erwachsenen.

Fälle innerhalb der über 50-Jährigen kamen zwar vor, mit Peaks im Jahr 2004 und 2006, sind aber wesentlich seltener als bei den jüngeren Generationen anzutreffen.



Figur 2 Gonorrhoe-Infektionszahlen der Jahre 1997 - 2007 im Hinblick auf die Altersverteilung

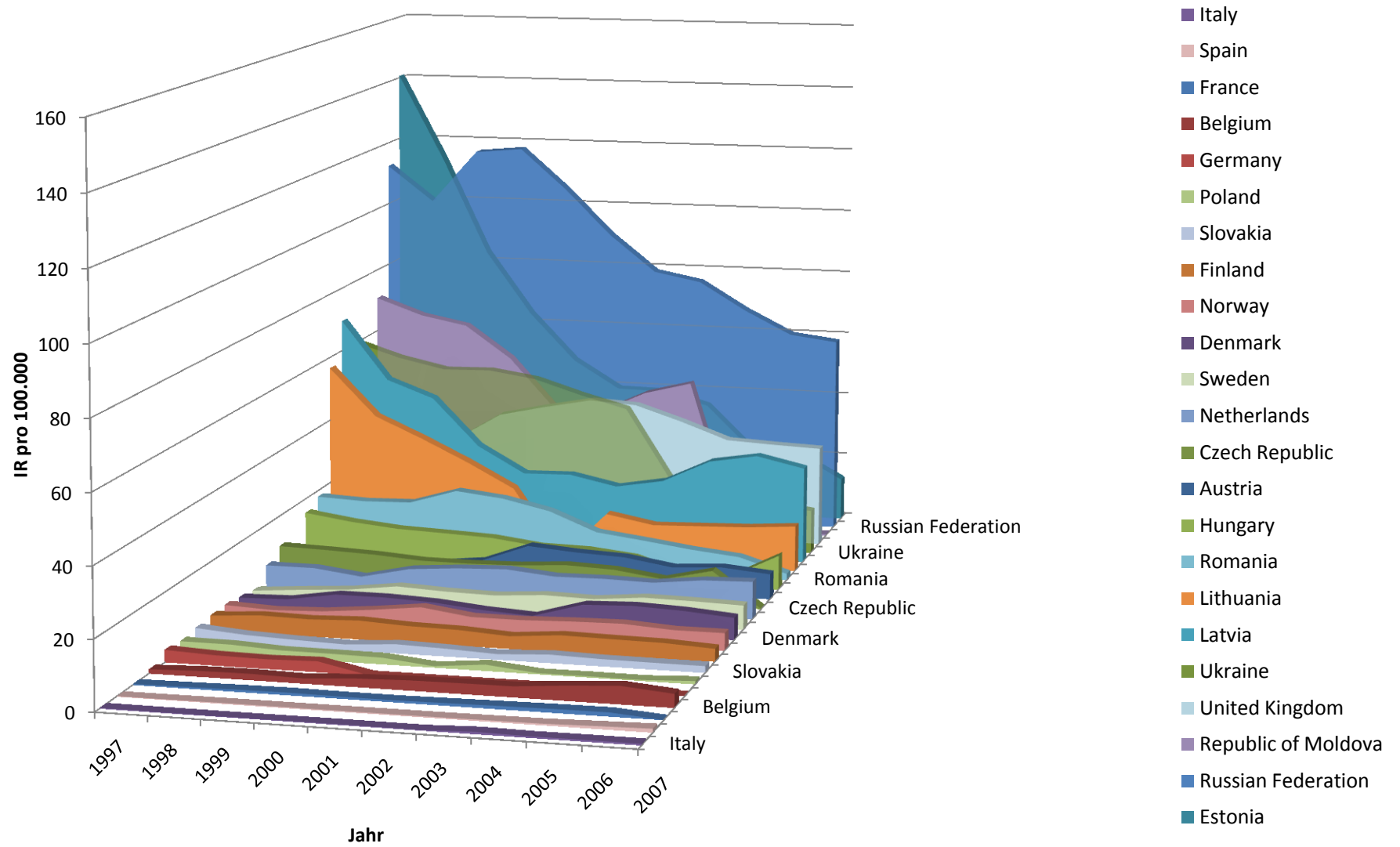
2.5.3 Vergleich mit ausgewählten europäischen Ländern

In diesem Kapitel soll ein allgemeiner Überblick über den Stand der Gonorrhoe in Europa gegeben werden. (44)

Zur besseren Überschaubarkeit werden Inzidenzraten (Infizierte auf 100.000) aus 24 ausgewählten europäischen Ländern verwendet. (Fig.3)

Die höchsten Zahlen positiver Gonorrhoeefälle verzeichnen mit Abstand Russland, Estland, Ukraine, Moldawien, Lettland, Großbritannien und Litauen. In Estland wurde v.a. im Jahr 1997 eine hohe Inzidenzrate verzeichnet. Ab diesem Zeitpunkt kam es aber zu einem rapiden und steten Rückgang der Fallzahlen.

Österreich liegt im Vergleich dazu auf Platz 13 nach der Tschechischen Republik und verzeichnet somit im westeuropäischen Vergleich die höchsten Inzidenzraten für Gonorrhoe. Für Deutschland gibt es bei der WHO nur Zahlen bis 2000. Diese sind daher nur bedingt vergleichbar, auch beim Robert-Koch-Institut ließen sich keine genauen Daten zur Gonorrhoe eruieren.



Figur 3 Gonorrhoe-Infektionszahlen der Jahre 1997 - 2007 im europäischen Vergleich

3 Syphilis

3.1 Historische Aspekte

Das folgende Kapitel soll die historischen Aspekte der Syphilis beleuchten.

Lange hat man über die Ursprünge der Syphilis gerätselt und unterschiedliche Hypothesen aufgestellt. Zu Beginn ist die Columbus-Hypothese zu erwähnen. Columbus soll demnach Syphilis aus der Neuen Welt nach Europa gebracht haben. Dem gegenüber steht die Prä-Columbus-Theorie, die besagt dass Syphilis eine Mutation eines bereits in Europa heimischen Erregers ist. Eine andere Vermutung ist, dass Syphilis von Europäern in die Neue Welt verschleppt wurde. Die Lepra-Hypothese besagt, dass Syphilis aufgrund der unterschiedlichen Symptomatik als Lepra missgedeutet wurde. Eine andere Hypothese ist die, dass Syphilis aus Afrika mit Beginn des Sklavenhandels nach Europa gebracht wurde. Eine von Rothschild et al. (45) durchgeführte Studie an Knochen aus der Dominikanischen Republik belegt die erste Hypothese. Demnach hat Syphilis in der Neuen Welt schon bestanden, als Columbus mit seinen Schiffen dort anlegte. Die Columbus-Hypothese hängt auch mit den Umbrüchen zusammen, die im 15. Jhd. stattfanden. die Handels- und Erkundungsreisen in fremde und neue Gebiete der Welt und damit Eröffnen von Europa einerseits für neue Kulturen und Nahrungsmittel, andererseits aber auch für Krankheiten. (46)

Keine Zweifel bestehen hingegen über den Zeitpunkt des Beginns von Syphilis in Europa.

Der erste Syphilisfall fand zeitgleich mit dem Einfall von Karl VIII in Neapel 1495 statt. Neapel wurde zu dieser Zeit von Spaniern verteidigt. Unter den Verteidigern waren auch solche, die früher unter Columbus gesegelt waren. Einige Monate nach dem Einmarsch von Karl VIII, entließ seine Armee. Von dem Moment an breitete sich Syphilis über ganz Europa aus. Von Italien nach Frankreich, Deutschland und die Schweiz. Innerhalb eines Jahres waren auch Holland und Griechenland, sowie England, Schottland, Ungarn und Russland betroffen. Über den Schiffsverkehr wurde Syphilis schließlich auch nach Asien verschleppt. (46)(47)(48)

Keine Krankheit faszinierte die Gelehrten und Laien damals so wie Syphilis. Einer der bedeutendsten unter ihnen war Girolamo Fracastoro (1478-1553). Er verfasste eines der populärsten Gedichte, mit dem er auch den späteren Namen prägen sollte: „Syphilus Sive Morbus Gallicus“. Fracastoro prägt auch die Bezeichnung „Gumma“, weil ihn die tumorösen Veränderungen an Beeren erinnerten. Er war auch der erste, der die Syphilis hinsichtlich Ansteckung, Inkubationszeit und Pathologie beurteilte. Insgesamt veröffentlichte er drei Bücher: Im ersten befasste er sich mit der Ansteckung, im zweiten erörterte er die Pathologie und im dritten schließlich die Therapie. (22)(47)(49)(50)

Die Zeitzeugnisse aus dieser Zeit sind vielfältig, detailliert und sehr bildlich. Der Humanist Ulrich von Hutten (1488-1523), der selbst an Syphilis erkrankt war und später daran verstarb, berichtet von vom Körper abstehenden Beulen mit einem stinkenden Inhalt, grüner Farbe und entsetzlichen Schmerzen. Diese Symptome decken sich mit anderen schriftlichen Aufzeichnungen. In diesen wird berichtet, dass sich Schmerzen im ganzen Körper ausbreiten und dass der ganze Körper von Pusteln übersät ist, die sich später zu Beulen vergrößern. Es wurden sogar Fälle berichtet, in denen Soldaten von Karl VIII einzelne Gliedmaßen verloren. Es finden sich auch Dokumente, die besagen, dass die Entstellungen durch Syphilis schlimmer wären als jene durch Lepra verursachten. (47)(48)

Ein großes Problem war auch die schnelle Ausbreitung von Syphilis, so dass manche die Vermutung anstellten, die Krankheit werde auch auf nicht-sexuellem Wege übertragen. (47)

Die anfänglich massiven Ausprägungen der Syphilis schwächten sich wenige Jahre nach Auftreten ab und weitere 50 Jahre später entsprachen die Symptome in ihrer Ausprägung mehr den heutigen. Geht man von der Columbus-Hypothese aus, dann lässt sich die initial massive Symptomatik dadurch erklären, dass europäische Menschen empfindlich auf den Erreger reagierten und erst später eine Immunadaptation stattgefunden hat. Die Virulenz begann sich nach etwa sieben bis zehn Jahren zu verändern, dies ließ aber zu wenig Zeit, dass sich das Immunsystem adaptieren konnte. Eher scheint es ein Schutzmechanismus des Erregers zu sein um länger überleben zu können. Mit verminderter Virulenz treten auch immer weniger gravierende Symptome auf. Die Läsionen sind so dezent und schmerzlos, dass sie übersehen werden und dies wiederum zu weiterer Ansteckung und Ausbreitung führt. (48)

Viel wurde auch über die richtige Bezeichnung für die als heute bekannte „Syphilis“ spekuliert. Jaques de Bethecourt bezeichnete die Erkrankung im 16. Jhd. als „venerische Erkrankung“, weil die Schuld bei der „Dame Venus“ läge. Die Experten wollten sie „lues venera“ nennen und umgangssprachlich wurde sie „die Lustkrankheit“ genannt. Es dauerte bis zur Mitte des 18. Jhd., dass sich „Syphilis“ als offizielle Bezeichnung durchsetzte. Es gab über 450 Bezeichnungen, dabei bezog man sich auf die Symptome, auf ein Land, oder auf Personen. (22)(46)(51)(52)

Was die Behandlung anbelangt empfahl Fracastoro in schweren Fällen Quecksilber und Guajakholz. Guajakholz wurde aus der Neuen Welt gebracht und war um einiges teurer als Quecksilber und somit den wohlhabenden vorbehalten. Ein Befürworter des Quecksilbers war Paracelsus.

Wie behandelt wurde, war dem Behandelnden überlassen. Oft wurde Quecksilber mit anderen Substanzen wie Schmalz, Terpentin oder Schwefel gemischt. Fracastoro empfahl eine Mischung aus Quecksilber mit schwarzer Nieswurz und Schwefel. Damit sollte der Patient eingerieben werden, dann in Wolle gewickelt im Bett verharren. So sollte die Krankheit ausgeschwitzt werden. (46)

Im Jahre 1905 entdeckten Fritz Richard Schaudinn (1871-1906) und Paul Erich Hoffmann (1876-1928) den Erreger der Syphilis. Sie nannten ihn *Spirochaeta pallidum*.

Durch August von Wassermann (1866-1925) wurde ein spezieller Bluttest entwickelt, der so genannte Wassermann-Blut-Test. Anhand dieses Testes versuchte man damals rechtzeitig Syphilis-Fälle aufzudecken und so eine Übertragung auf Kinder zu verhindern. Dies wurde v.a. von Anhängern der Eugenik befürwortet. (52)

1910 führte Paul Ehrlich (1854-1915) Salvarsan (der Name leitet sich aus „salve“ heilen und Arsen ab) als Therapie ein. Die anfängliche Euphorie über die neue und einschlagende Therapie hielt sich nicht lange. Bald wurden Nebenwirkungen geschildert, die von Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen bis hin zu Taubheit, Erblindung, Nekrosen und einzelnen Todesfälle reichten. Man geht davon aus, dass ca. 0,05% der Salvarsan-Anwendungen tödlich endeten. Diese waren teils auf falsche Applikation, Indikation und fahrlässige Anwendung zurückzuführen. Die von Ehrlich bestimmte Einmaldosis reichte bei länger bestehenden Syphilis-Fällen nicht aus, so dass man auf Kombinationen mit Quecksilber zurückgreifen musste. 1912 entwickelte Ehrlich das Neosalvarsan, dessen Arsengehalt geringer war und das weniger schnell oxydierte. (53)

3.2 Pathogenese

Treponema pallidum gehört zur Gattung *Treponema*, die wie Borrelien und Leptospiren zu der Familie der Spirochaetaceae zu zählen sind. Neben *T. pallidum* gehören noch *T. pallidum subsp. endemicum* (verantwortlich für die endemische Syphilis), *T. pallidum subsp. pertenue* (verantwortlich für Frambösie) und *T. pallidum subsp. carateum* (verantwortlich für Pinta) dazu. Alle vier Subspezies sind sich hinsichtlich DNA, antigener Struktur und Morphologie ähnlich und nicht kultivierbar. (54)(55)(56)

T. pallidum ist ca. 7-15µm lang und etwa 0,10 bis 0,18µm im Durchmesser groß. Somit fallen sie aus dem mikroskopischen Beurteilungsfenster heraus. Sie sind gewundene Bakterien, die statt einer Kapsel drei Hüllen besitzen. Diese drei Schichten bestehen aus einer äußeren, einer inneren zytoplasmatischen und einer dünnen Peptidoglycan-Zellhülle. Die äußere Hülle beinhaltet keine Lipopolysaccharide und ist infolge dessen gegenüber äußeren Einflüssen, wie Zentrifugation oder Desinfektionsmittel, wesentlich empfindlicher. Innerhalb der äußeren Schicht befinden sich Transmembranproteine, die so genannten *Treponema Rare Outer Membrane Proteins* (TROMPs). Es müssen für eine ausreichende Funktion mehrere solcher TROMPs zur Verfügung stehen. (54)(55)(56)

Mittels Rotation um die Längsachse und typischen Knickbewegungen, die für die Diagnostik herangezogen werden, wird die Fortbewegung gewährleistet. (53)(54) Für die Bewegung sind aber auch Flagellen erforderlich, die sich im periplasmatischen Raum befinden. Diese Flagellen und die ungewöhnliche Form des Bakteriums sind für die Beweglichkeit in visköser Flüssigkeit, wie sie z.B. im Auge, in Gelenken und der extrazellulären Matrix der Haut zu finden ist, entscheidend. (54)

T. pallidum ist ein Parasit für den, wie für den Gonokokkus, nur der Mensch ein geeignetes Reservoir bietet. (54) Er reagiert sehr empfindlich auf zu hohe O₂-Konzentrationen oder Temperaturschwankungen. Die ideale O₂-Konzentration beträgt 1-3%, genau die Konzentration, die in der Dermis herrscht.(56)

Es ist wenig bekannt über den Metabolismus des *T. pallidum* aufgrund dessen, da sie nicht kultivierbar sind und sie wenig genetisches Material besitzen. Man weiß, dass sie DNA, RNA und eine Proteinsynthese besitzen und dass Glucose neben Pyruvaten der wichtigste Energielieferant ist. (54)

Auch die Pathogenese einer Syphilis ist nur teilweise erforscht. Bekannt ist, dass sich *T. pallidum* an die Wirtszellen anheften und somit mit der Vervielfältigung beginnen können. Ihre Generationszeit dauert ca. 30 Stunden. Bereits nach wenigen Stunden breiten sich die Treponemen in die örtlichen Lymphknoten aus. Durch Rotationsbewegung gelangen sie über die Blutbahn in innere Organe und Gewebe. (55)(56)

Trotz teilweiser Ausschaltung durch das Immunsystem überlebt eine große Zahl der Erreger, welche für die Chronifizierung maßgeblich sind. (54)

Die Immunantwort besteht hauptsächlich aus zellgebundenen Immunmechanismen, dazu gehört Phagozytose durch Makrophagen, die wiederum durch Interleukine aktiviert werden. (54)

Mechanismen für das Überleben von *T. pallidum* sind entweder eine Schutzhülle aus Wirtserumproteinen, eine Untergruppe von Phagozytose-resistenten Treponemen, eine abgeschwächte Immunreaktion oder dass sie sich in Bereichen befinden, in denen sie dem Immunsystem entgehen können. (54)

3.3 Klinik

3.3.1 Frühsyphilis

3.3.1.1 Primärstadium (54)(55)(57)

Die Prädilektionsstellen für syphilitische Veränderungen sind in 90% der Fälle im Genitalbereich. Beim Mann sind typischerweise der Sulcus coronarius und das Frenulum praeputium und bei der Frau hintere Kommissur, die kleinen Labien und die Portio uteri betroffen. Extragenitale Manifestationen wie Mundraum, Mamille, Anus oder Finger sind in 10% der Fälle zu finden.

Die Inkubationszeit kann abhängig von Immunstatus, Anzahl der Erreger und Ko-Infektionen, zwischen zehn Tagen und drei Monaten betragen.

Als erstes klinisches Zeichen findet sich nach durchschnittlich zwei bis drei Wochen eine dunkelrote Makula oder Papel. In weiterer Folge kommt es zur Ulzeration. Diese Konstellation nennt man den Primäraffekt. Sie tritt meist solitär auf. Die Tiefe und Größe nehmen mit der Zeit zu und nach etwa zwei Wochen präsentiert sich eine scharf begrenzte flache Ulzeration. Der Grund ist granuliert und derb und es findet sich ein nicht unterminierter steiler Randwall. Der Primäraffekt wird von einem Ödem umgeben. In weiterer Folge werden die regionalen Lymphknoten, meist einseitig, in Mitleidenschaft gezogen. Sie sind geschwollen und derb. Im Falle eines analen Primäraffektes sind auch oft die paraaortalen Lymphknoten betroffen, was leicht unbemerkt bleibt. Typisch für das Primärstadium ist die Analgesie.

Es gibt viele Variationen des Primäraffektes. Er kann in der Größe und der Zahl variieren. Es können auch zusätzliche Superinfektionen mit Staphylokokken und Streptokokken bestehen. In manchen Fällen bleibt eine Exulzeration aus und es findet sich nur ein „Oedema indurativum“. Ohne Behandlung kommt es nach drei bis acht Wochen zur Spontanheilung des Primäraffektes.

Differentialdiagnostisch sind Ulcus molle, ein ulzerierter Herpes genitalis, Lichen ruber, Penis-, Vulva-, Cervix-Karzinome auszuschließen. Extragenitale Differentialdiagnosen sind Herpes simplex, chronisch-rezidivierende Aphthen, Angina Plaut-Vincent oder Karzinome.

3.3.1.2 Sekundärstadium

Laut WHO beginnt das Sekundärstadium drei bis sechs Wochen nach der Infektion mit systemischer Manifestation. (58)

Infolge einer Bakteriämie kann das Sekundärstadium bis zu zwei Jahre nach Infektion bestehen.

Der Verlauf ist schubweise mit symptomfreien Perioden. Diese sogenannte Frühlatenz wird im Laufe der Zeit länger und die Schübe werden kürzer. Nach einem Jahr sind Symptome selten.

Die Schübe sind in der Ausprägung mild und bei 70% der Patienten kann nur ein Schub dokumentiert werden. (54)

Dem Schub vorausgehend sind Prodromalsymptome. Diese sind häufig allgemeine Beschwerden wie grippale Symptome, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit, Subfebrilität, Halsschmerzen und Gelenks- und Knochenschmerzen. Weiters können sich auch Hepatosplenomegalie, herabgesetzte Blutsenkungsgeschwindigkeit und Leukozytose finden.

Bei den Schüben gibt es bestimmte Manifestationen. Dazu gehören die generalisierten Lymphknotenschwellungen. Die Lymphknoten sind vergrößert, derb und indolent. Ein sicherer Nachweis liefert die palpatorische Untersuchung der Lymphknoten im Sulcus bicipitalis medialis, die nur im kranken Zustand tastbar sind. (54)

Ebenfalls zu den typischen Manifestationen gehören Exantheme. Die syphilitischen Exantheme werden auch Syphilide genannt und zeichnen sich durch zwei Besonderheit aus. Sie jucken nicht und führen zu einer Restitutio ad integrum.

Bei den Exanthenen unterscheidet man Erstlings- (Früh-) und Rezidiv-(Spät-)Exanthem. Das Erstlingsexanthem (Roseola syphilitica, Kieler Masern) präsentiert sich mit blassrosa bis bläulichen, einige Millimeter im Durchmesser großen, stammbetonten Makulae, die symmetrisch angeordnet sind. Diagnostisch von Bedeutung sind Roseola an Handflächen und Fußsohlen.

Dieses Bild ändert sich mit der Zeit, das Exanthem ist dann papulös, gruppiert und nicht mehr so disseminiert. (54)(55)

Als weiteres Symptom zeigen sich lokalisierte Papeln. Diese entstehen durch Treponema-Anreicherung und sind charakteristisch für das Sekundärstadium. Sie präsentieren sich als bräunlichrote, flache, schmerzlose in Gruppen angeordnete Knötchen. Prädilektorisch sind

Handflächen, Fußsohlen, Haaransatz, große Beugen, Mundraum und die genital-perianale Zone und werden in anogenitaler Lokalisation auch Condylomata lata genannt. Diese sind nässende Papeln mit breiter Basis in intertriginösen Bereichen und dürfen auf keinen Fall mit Condylomata acuminata (spitze Kondylome) verwechselt werden, die durch humane Papillomviren und nicht durch *T. pallidum* verursacht werden. Corona veneris sind ebenfalls papulös und an der Stirn-Haar-Grenze zu suchen.

Rezidivexatheme können sich auch als ulzeröse und pustulöse Syphilide präsentieren. Zu den ulzerösen Syphiliden gehört die Lues maligna. Sie findet sich v.a. bei Patienten mit Immundefizienz. Die Ulcera nehmen schnell an Größe zu und sind von dicken und harten Schichten belegt (Rupia syphilitica). (54)(55)

Die Syphilis verursacht gelegentlich auch eine reversible Alopecia, die sich vorwiegend parietal und occipital findet. Die Alopecia specifica diffusa manifestiert sich im frühen Sekundärstadium. Es kommt zu einem diffusen Effluvium. Im späten Sekundärstadium entsteht die Alopecia specifica areolaris mit unterschiedlich großen Herden. (54)(55)

Ein typisches Symptom des späten Sekundärstadiums ist dasluetische Leukoderm. Es finden sich ca. fünf Millimeter große blasse Makulae am Nacken und Hals. Sie sind meist Folge vonluetischen Papeln. (54)

Differentialdiagnosen sind Psoriasis, Rosacea, Herpes simplex, Lichen ruber, chronisch-discoider Lupus erythematoses, Hand-foot-mouth-disease, und andere. (54)

3.3.1.3 Frühlatenz

Unter Frühlatenz versteht man symptomfreie Intervalle in der Phase der Frühsyphilis. Die Klassifizierung trifft laut WHO dann zu, wenn die Infektion vor weniger als einem Jahr stattgefunden hat. Während dieser Phase ist nur eine serologische Syphilis-Diagnostik möglich. Eine Abgrenzung von der Spätlatenz ist nur durch die Anamnese möglich. (54)(58)

3.3.2 Spätsyphilis

Zwei Jahre nach der Infektion beginnt die Spätsyphilis, nach CDC-Kriterien bereits nach einem Jahr post infectionem. Hierzu gehören Spätlatenz, Tertiärstadium und Neurosyphilis.

3.3.2.1 Spätlatenz

Die Spätlatenz ist zwischen Sekundär- und Tertiärstadium einzuordnen. Laut WHO spricht man dann von einer Spätsyphilis, wenn die Infektion mehr als ein Jahr zurück liegt. Sie kann

über Monate bis Jahre und Jahrzehnte andauern. In 33% der Fälle ist mit Auftreten der Spätsyphilis zu rechnen. Bei den restlichen 67% kommt es zu einer bleibenden Latenz oder Spontanheilung. (55)(58)

3.3.2.2 Tertiärstadium

Dieses Stadium ist gekennzeichnet durch reduzierte Erregerzahl und zelluläre Immunreaktion. Die klinischen Veränderungen treten nur mehr vereinzelt in Gruppen auf. Eine tertiäre Syphilis hat kein Ansteckungspotenzial.

Durch Zerstörung von Organen, kann das Tertiärstadium letal enden. (54)

Es gibt drei typische Manifestationen der Spätsyphilis: die benigne Spätsyphilis, Neurosyphilis und kardiovaskuläre Syphilis.

Im Falle der benignen Spätsyphilis, oder auch „late benign syphilis“ genannt, treten fokale proliferative oder destruktive Granulome auf. Diese sind hauptsächlich an Haut und Schleimhaut und in Knochen zu finden.

In etwa 15% der unbehandelten Syphilis-Patienten sind von einer benignen Spätsyphilis betroffen. Das zeitliche Auftreten kann ein bis 40 Jahre nach der Infektion sein. (54)(55)

Die Spätsyphilis der Haut besteht aus tuberösen Syphiliden mit Ulzerations- und Mutilationsneigung am Rücken, den oberen Extremitäten und an den Streckseiten. Sie sind flache, bräunlichrote, asymmetrisch in Gruppen angeordnete Veränderungen.

Typische spätsyphilitische Phänomene sind die Gummata. Diese sind mehrere cm groß mit zentraler Verkäsung. Gummata der Haut gehen von der Subkutis aus und präsentieren sich als livide bis bräunlichrote, derb-elastische, flache Knoten. Sie ulzerieren im Laufe der Zeit und bilden scharf begrenzte Ulcera. Typischerweise finden sich Gummata an der behaarten Kopfhaut, der Tibia, Gaumen und Nasenseptum. Eine Perforation am Gaumen führt zum „Wolfsrachen“ und der Einbruch des Nasenseptums zur „Sattelnase“. (54)(55)

Betrifft die Spätsyphilis die Knochen, finden sich v.a. Gummata. Der Knochenumbau ist gesteigert und die Stabilität nimmt ab. Typischerweise entstehen dadurch die sogenannte „Säbelscheidentibia“ und die „Olympiastirn“. (55)

Aber auch alle anderen Organe können mit betroffen sein. Am Auge kommt es zur Opticus-Atrophie. Am häufigsten ist die Leber betroffen, es finden sich Gummata und zirrhotische Veränderungen. (54)

3.3.2.3 Kardiovaskuläre Syphilis

Die Syphilis des kardiovaskulären Systems hat die höchste Mortalitätsrate.

Ausgehend von einer Endarteriitis der Vasa vasorum kommt es zu Granulom-Bildungen, die später von minderwertigem Narbengewebe ersetzt werden. Daraus resultieren Dilatation der Aorta ascendens, Aortenklappeninsuffizienz, Entstehung von Aneurysmen sowie Stenosen der Koronararterien. (54)(55)

3.3.2.4 Neurosyphilis

Die Neurosyphilis ist seit Einführung der Penicillintherapie selten geworden.

Es werden mehrere Formen unterschieden.

Die asymptomatische Neurosyphilis wird nur per Zufall diagnostiziert.

Bei der meningovaskulären Form dominieren Beschwerden aufgrund der meningealen Beteiligung. Die Hirnnervenausfälle betreffen N. oculomotorius, N. abducens und N. glossopharyngeus. Vaskuläre Veränderungen resultieren in Insulten.

Die Tabes dorsalis geht einher mit massiven, schubhaft verlaufenden, topischen Schmerzen. Hiervon betroffen sind v.a. die Gliedmaßen und das Abdomen. Weiters kommt es zu Sensibilitätsausfällen, Koordinationsstörungen und neurotrophischen Störungen. Ein Phänomen, das im Rahmen der Tabes dorsalis beobachtet werden kann, ist das „Argyll-Robertson-Phänomen“. Durch Destruktion der Verbindung von N. opticus und N. oculomotorius kommt es zu einer Pupillenstarre bei Licht. (54)(55)

Eine andere Form der Neurosyphilis ist die progressive Paralyse. Diese ist Resultat von Parenchymschäden und Atrophien im Bereich des Frontalhirns und einer Leptomeningitis. Ein typisches Symptom dafür ist das organische Psychosyndrom. Dieses besteht z.B. aus Sprachstörungen, epileptischen Krampfanfällen und Hirnnervenausfällen. (54)

3.3.3 Kongenitale Syphilis

Die kongenitale Syphilis wird von einer unbehandelten Mutter auf das Kind übertragen. Je mehr Erreger in den Fötus eingebracht werden, desto schwerwiegender sind die Folgen. Diese können Abort im achten Schwangerschaftsmonat, Totgeburt, oder Syphilis connata sein.

Bei Infektion der Mutter zum Zeitpunkt der Konzeption oder bis zum 7. Monat ist mit einer 100%igen Übertragung auf das Kind zu rechnen.

Liegen zwischen Infektion und Konzeption zwei oder mehr Jahre, sinkt das Übertragungsrisiko.

Besteht bei der Mutter eine Primärsyphilis beträgt das Transmissionsrisiko 70% bis 100%. In der Phase der Frühlatenz beträgt das Risiko 40% und in der Spätlatenz 10%.

Ab dem 7. Schwangerschaftsmonat nimmt die Infektionswahrscheinlichkeit für das Kind ab. Kommt es zur einer Infektion der Mutter drei bis sechs Wochen vor der Geburt besteht kein Risiko für eine plazentare Transmission, sehr wohl aber für eine Übertragung während der Geburt. (54)(55)

Auch die kongenitale Syphilis läuft in Stadien ab.

Hier unterscheidet man die Frühmanifestation (*Lues connata praecox*) bei Säuglingen und Kindern bis zum 3. Lebensjahr, die Rezidivperiode (2. Lebensjahr bis 4. Lebensjahr) und die Spätmanifestation (*Lues connata tarda*).

Die *Lues connata praecox* verursacht die Parrot-Furche, Säbelscheidentibia, das Caput natiforme, die Sattelnase und Tonnenzähne. Von der *Lues connata praecox* betroffene Neugeborene sind meist Frühgeburten und untergewichtig. Die Kinder wirken abgeschlagen, sind schwächlich, haben gelblicher Haut, einen prominenten Bauch und wirken alt.

Veränderungen an der Haut finden sich zwei bis sechs Wochen nach der Geburt. Die Papeln sind groß und nässend. Prädilektionsstellen sind Hände, Füße und Beugen. Die sogenannten Parrot-Furchen entstehen an den Mundwinkeln durch Verletzungen, die beim Schreien einreißen. Die Sattelnase resultiert bei aggressiver Mitbeteiligung der Knochen. (54)(55)

Im Falle der *Lues connata tarda* kommt es zwischen dem 5. und 20. Lebensjahr zu Hautveränderungen. Am häufigsten findet sich eine Keratitis parenchymatosa. Typisch aber selten ist die Neurolabyrinthitis, die zu Innenohrschwerhörigkeit führt. Diese beiden Symptome und die Hutchinson-Zähne bilden die Hutchinson-Trias. Bei den Hutchinson-Zähnen sind die oberen, mittleren Schneidezähne klein und werden nach distal hin schmaler. Zwischen den Zähnen bilden sich zudem noch Lücken (*Diastemata*). (54)

3.4 Diagnostik

Zum Erregernachweis stehen der direkte Nachweis, die sero- und molekularbiologische Reaktion zur Auswahl.

Im Primärstadium führt der direkte Erregernachweis zur sicheren Diagnose. Im Sekundärstadium werden der direkte Nachweis und die Serologie herangezogen. Während der Früh- und Spätlatenz erfolgt der Nachweis über die Serologie. Im Falle einer Neurosyphilis muss eine spezielle Serologie durchgeführt werden.

Zum direkten Erregernachweis verwendet man die Dunkelfeldmikroskopie und die direkte Immunfluoreszenz. Hierfür wird aus dem Ulcusrand ein Reizsekret gewonnen. Dieses Sekret wird mittels Glaskappilare auf einen Objektträger aufgetragen. Diagnostisch beweisend sind die typischen Knickbewegungen, sowie Einziehungsbewegungen und Rotation um die Längsachse. (54)(55)

Bei der direkten Immunfluoreszenz wird ein Testserum verwendet. Dieses enthält Antikörper gegen Oberflächen-Proteine. (54)(55)

Bereits in der 2. Woche post infectionem lassen sich spezifische IgM-Antikörper nachweisen. Ab der 6. Wochen sinkt der Titer wieder. In der 4. Woche sind spezifische IgG-Antikörper detektierbar.

Spezifische IgM-Titer fallen nach Behandlung einer Frühsyphilis im Laufe von einigen Wochen auf Null ab. IgG-Antikörper-Titer verändern sich nur wenig (Seronarbe). (54)(55)

Bei einer Syphilis connata erfolgt der serologische Nachweis von kindlichen 25 IgM-Antikörper. Der Nachweis von IgG-Antikörpern aus Nabelschnurblut spricht nicht für eine positive Syphilis connata, da IgG plazentagängig ist und auch bei einer ausgeheilten Syphilis zu finden ist. (54)

Bei Seroreaktionen gibt es zwei Klassen. Die nicht-treponemalen Seroreaktionen dienen zum Nachweis von Antikörpern gegen Phospholipide. Treponemale Reaktionen führen zum direkten Nachweis von Antikörpern gegen *T. pallidum*.

Zu den nicht-treponemalen Verfahren gehört der VDRL (Venereal-Disease-Research-Laboratoy)- und RPRC-Test (Rapid-Plasma-Reagin-Card). Beide sind s.g. Flockungstests.

Der VDRL-Test dient zur Therapiekontrolle. Der Titer sinkt nach Behandlung rasch ab. Beweisend für eine erfolgreiche Therapie ist der Abfall um zwei Titerstufen.

Beim RPRC-Test wird Kardiolipin mit Kohlepartikeln versetzt um die Reaktion mit Phospholipidantikörpern kenntlich zu machen. Dieser Test gehört zu den Suchtests. (54)(55)

Zu den treponemalen Verfahren gehören TPHA, FTA, SPHA.

TPHA: Treponema-Pallidum-Hämagglutinationstest

Patientenserum wird mit *T. pallidum*-beschichteten Hammel-Erythrozyten in Kontakt gebracht. Bei Vorhandensein von speziellen Antikörpern beobachtet man eine Agglutination. Dieser Test wird drei bis vier Wochen nach Infektion reaktiv, weil zu diesem Zeitpunkt der IgG-Spiegel ansteigt. Dieser Test gehört zu den Suchtests, eignet sich aber nicht zur Therapiekontrolle, da er auch nach Therapie als „Seronarbe“ positiv bleibt. (54)(55)(59)

FTA: Fluoreszenz-T.pallidum-Antikörper-Test

T. pallidum werden auf einen Objektträger fixiert und mit Patientenserum vermischt. Es kommt zu einer Antikörper-Antigen-Bindung. Diese Bindung wird durch eine Fluoreszenz-Markierung kenntlich gemacht.

Der FTA-ABS-Test (FTA-Absorptions-Test) ist eine Erweiterung. Er dient zum Nachweis spezifischer IgG-und IgM-Antikörper und ist ein Bestätigungstest (z.B. nach TPHA).

Es werden gegen FTA-ABS-IgM bzw.-IgG gerichtete Antihumanglobuline zugesetzt und quantitativ ausgewertet.

Ein weiterer Test ist der 19S-IgM-FTA-ABS. Es werden hier nur IgM-Antikörper eingesetzt. Dieser Test dient der Detektion und Verlaufskontrolle bei Frühsyphilis. (54)(55)

SPHA: Solid-Phase-Häm-Absorptionstest

Hierbei binden spezifische IgM-Antikörper an eine Festphase. Es werden Mikrotiterplatten mit Antihuman-IgM-Serum-Beschichtung verwendet. So binden sich *T. pallidum*-spezifische IgM des Testserums an diese. Dann werden *T. pallidum*-beschichtete Hammel-Erythrozyten zugegeben. Bei Vorhandensein von *T. pallidum*-spezifischen IgM binden die Erythrozyten an diese an. Dieser Test ist unter anderem bei der Abklärung der Neurosyphilis von Bedeutung. (54)

Für die Liquor-Serologie werden nur die spezifischen Tests herangezogen. Sind TPHA und FTA-ABS negativ, kann eine Neurosyphilis ausgeschlossen werden. Für eine sichere Diagnose müssen spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Hierzu kann entweder der TPHA-Index oder der SPHA-Test herangezogen werden. Der TPHA-Index dient zur Quantifizierung des intrathekal produzierten *T. pallidum* spezifischer IgG. Indexwerte über 500 belegen die Diagnose Neurosyphilis. (54)(55)(59)(60)

3.5 Therapie

Penicillin ist seit der Einführung als Syphilis-Therapeutikum 1951 über 50 Jahre resistenzfrei geblieben und die Therapie der Wahl in allen Stadien. (57) Penicillin G wirkt durch Hemmung von Transpeptidasen; dies verursacht eine Instabilität im Mureingitter, in weiterer Folge auch des Stützskeletts und führt zu einer Überlastung der Zytoplasmamembran. Schließlich kommt es dann zur Bakteriolyse. (54)

Im Stadium der Frühsyphilis sollte eine intramuskuläre Verabreichung von 2,4 ME Benzathin-Penicillin G als ED erfolgen. (41)(61)

Zwei bis sechs Stunden nach Beginn der Therapie kann es durch den rapiden Erregerzerfall zu Endotoxin-Freisetzung kommen. Diese lösen die Jarisch-Herxheim-Reaktion mit Fieber über 40°C, Arthralgien, Cephalaea und Exanthem aus. Wie ausgeprägt die Symptome sind, hängt von der Erregeranzahl ab. Tritt die Reaktion während der Schwangerschaft auf kann es zu gesteigerten Uteruskontraktionen und Herzfehlern des Kindes kommen. Im schlimmsten Fall ist ein intrauteriner Fruchttod zu befürchten. Am größten ist das Risiko, wenn die Therapie in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft begonnen wird. Dennoch ist die Therapie verpflichtend durchzuführen. (54)(61)(62)

Ist der Patient jung und es bestehen keine organischen Manifestationen, wie eine kardiovaskuläre Syphilis, dann bedarf die Jarisch-Herxheim-Reaktion keiner Intervention. Eventuell kann man Antipyretika verordnen. Besteht aber eine Spätsyphilis oder ist der Patient besonders jung sollte 1 mg Prednisolon /kg/ KG/Tag oral für die Dauer von ein bis zwei Wochen verordnet werden. (54)(61)

Im Falle einer Spätsyphilis, behandelt man mit 7,2 ME Benzathin-Penicillin G verteilt auf 3 ED à 2,4 ME im Abstand von einer Woche. (41)

Besondere Aufmerksamkeit kommt der Neurosyphilis bezüglich der Behandlungsrichtlinien zu. Von der ÖGDV wird folgende Therapie empfohlen: Täglich für vierzehn Tage 24 ME wässriges Penicillin G in sechs ED à 4 ME. Nach Beendigung dieser vierzehn Tage folgt die Applikation von 7,2 ME Benzathin-Penicillin G i.m. in 3 ED à 2,4 ME aufgeteilt über 3 Wochen. (41)

Kommt es zu einer Syphilisinfection während der Gravidität ist die Therapiedosis nach dem Stadium der Krankheit zu richten. Dass Penicillin in der Vermeidung einer Transmission von Mutter auf Kind und für die Therapie des Kindes effektiv ist, ist belegt, aber es gibt kein standardisiertes Therapieschema. (62)

Die Behandlung der konnatalen Syphilis besteht aus der Gabe von 150.000 E/kg/Tag i.v. für vierzehn Tage zu je 6 ED à 25.000 E alle vier Stunden, wenn das Kind nicht älter als 2 Jahre ist. Bei Syphilis connata älterer Kinder wird mit 4-6-maliger Gabe von 50.000 E/kg/KG/Tag für zehn bis vierzehn Tage behandelt. Bei bestätigter Penicillinallergie kann nach dem 1. Lebensmonat mit 4x7,5-12,5 mg/kg/KG/Tag Erythromycin oral für 30 Tage behandelt werden. (55)

Ein Sonderstatus kommt der Syphilis in Kombination mit einer HIV-Infektion zu. Hierbei wurden des Öfteren ungewöhnliche serologische Ergebnisse beobachtet.

Im Gegensatz zu HIV-negativen Syphilispatienten ist bei Patienten mit Primärsyphilis und einer HIV-Infektion mit einem größeren Risiko für neurologische Komplikationen und häufigerem Therapieversagen zu rechnen. Aufgrund dessen sind hier Verlaufskontrollen besonders wichtig. Bei HIV-positiven Patienten mit einer primären oder sekundären Syphilis empfiehlt die CDC (62) wie auch bei Nicht-HIV-Infizierten die Therapie mit 2,4 ME Benzathin-Penicillin G als ED. Tetracycline sollten gemieden werden. Bei HIV-positiven Patienten in Spätlatenz oder bei unbekannter Infektionsdauer therapiert man mit 2,4 ME Benzathin-Penicillin G einmal pro Woche für drei Wochen. (62)

Im Fall einer Penicillinallergie kann im Rahmen der Frühsyphilis mit 2x100 mg Doxycyclin oral für vierzehn Tage, bei der Spätsyphilis 2x200mg Doxycyclin oral für 28 Tage verordnet werden. Im Fall einer Neurosyphilis gibt es zurzeit nur die Empfehlung zur Hyposensibilisierung, weil es noch wenige Belege für die Wirksamkeit anderer Antibiotika in diesem Stadium gibt. Dies gilt auch für Penicillinallergie während der Gravidität, hier kann die Wirkung von Erythromycin nicht ausreichend beurteilt werden und die Heilungschance für das Kind nicht gesichert werden. (41)(61)(62)

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges und für die rechtzeitige Identifizierung einer Reinfektion sind Verlaufskontrollen wichtig. Nach der Therapie einer Frühsyphilis wird der VDRL-Titer im 3., 6., 12. und 24. Monat nach Behandlung bestimmt. Die Therapie war

erfolgreich, wenn der Titer innerhalb eines Jahres um mindestens zwei Stufen abfällt, der FTA-ABS-IgM nach drei oder sechs Monaten negativ ist und bei Absinken des TPHA. (54)(61)

Nach der Behandlung einer Spätsyphilis wird nach 3, 6 und 12 Monaten und dann alle sechs Monate eine Kontrolle durchgeführt. Je länger eine Syphilis bestanden hat, desto langsamer ist der VDRL-Abfall. Bezeichnend für einen Therapieerfolg ist auch eine Negativierung von FTA-ABS-IgM innerhalb von 12 Monaten. Der TPHA bleibt lebenslang positiv. (54)(61)

Bei Patienten mit Neurosyphilis sind Liquorpunktionen nach 6 Monaten, einem Jahr und dann in den kommenden 3 Jahren einmal notwendig. Für ein Versagen der Behandlung sprechen bleibende Reaktivität von FTA-ABS-IgM und hohe VDRL-Titer oder ein fehlender Abfall. Erneute positive Werte für FTA-ABS-IgM und rapider VDRL-Anstieg sind bei einer Reinfektion zu beobachten. In so einem Fall muss eine erneute Therapie begonnen werden. (54)(61)

3.6 Epidemiologische Auswertung

Die nun folgenden Kapitel sollen der epidemiologischen Studie der Daten gewidmet sein, die für die Jahre 1997 bis 2007 in Graz erhoben wurden.

Diese Daten habe ich aus den Laborbüchern der Jahre 1997 bis 2009 erhoben.

Die erhobenen Daten beziehen sich nur auf Frühsyphilis-Fälle, die in der STD-Ambulanz der Grazer Dermatologie erfasst wurden.

Für den europaweiten Vergleich musste ich aufgrund der schlechten Datenlage für Frühsyphilis auf die Syphilisfallzahlen im Gesamten zurückgreifen. Somit lässt sich nicht genau sagen, wieviele Neuerkrankungen es pro Jahr gibt, anhand des Trends der allgemeinen Syphilisfallzahlen lässt sich dies aber gut einschätzen.

Wie die Zahlen verteilt sind, wird in den folgenden Abschnitten angeführt.

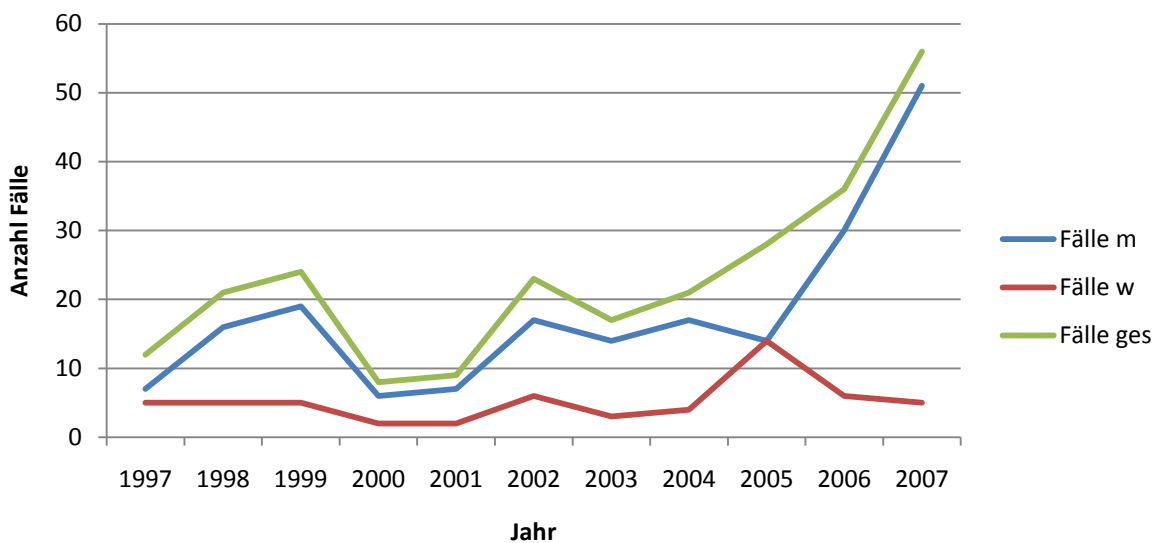
3.6.1 Geschlechtsbezogene Analyse

Dieses Diagramm zeigt die Fallzahlen an neudiagnostizierten Syphilisfällen über die Jahre 1997 bis 2007 hinweg.

Der Anstieg, der 1997 begann, wird durch einen starken Abfall während der Jahre 1999 bis 2001 unterbrochen, hält dann aber kontinuierlich an. 2003 beginnt die Kurve steil anzusteigen, in diesem Jahr betrug die Fallzahl 17 und 2007 bereits 56.

Wie auch bei der Gonorrhoe sind es auch bei der Syphilis in erster Linie Männer, die positiv waren. Nur im Jahr 2005 sind gleich viele Männer wie auch Frauen betroffen, nämlich jeweils 14. Das ist gleichzeitig auch die höchste Zahl weiblicher Infizierter im Jahresvergleich.

Auch hier ist es die Anzahl infizierter männlicher Patienten, die grundlegend sind für den allgemeinen Anstieg der Fallzahlen.



Figur 4 Syphilis-Infektionszahlen der Jahre 1997 - 2007 gesamt (ges) und geschlechterspezifisch (m und w)

3.6.2 Altersbezogene Analyse

Wie schon im Fall der Gonorrhoe-Daten wurden auch hier fünf Altersgruppen eingeführt. Für die Jahre 1997 bis 2001 ließen sich keine Geburtsdaten ermitteln, daher fehlen hier die Auswertungen.

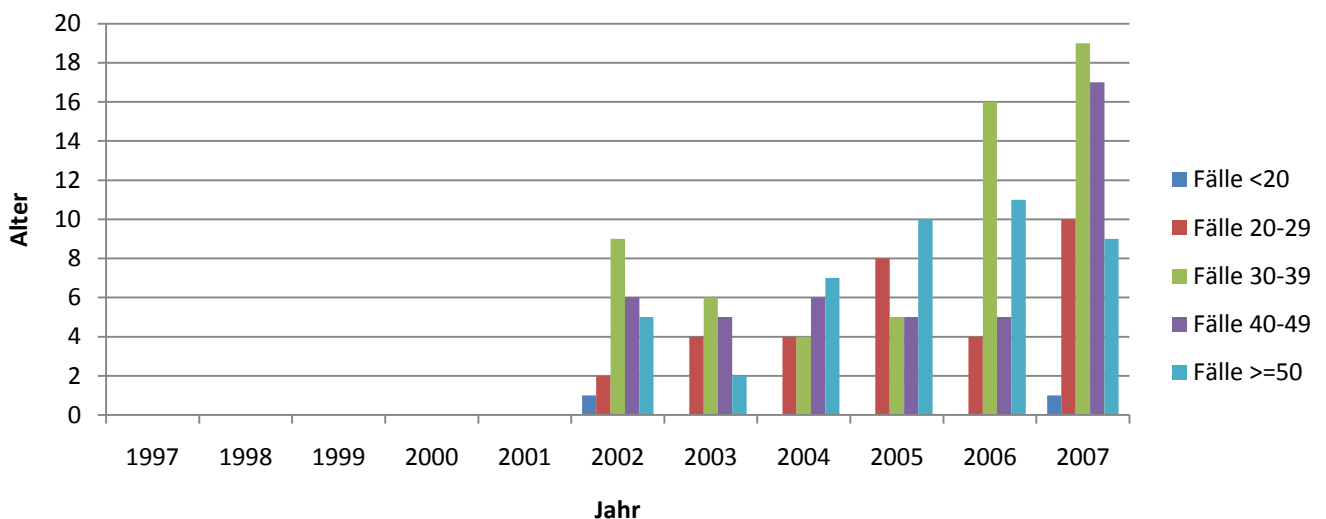
Die Syphilisdaten verhalten sich hinsichtlich der Altersverteilung anders als die Gonorrhoe-Zahlen. Fanden wir die Gonorrhoe vorwiegend bei den unter 20-Jährigen und 20 bis 29-Jährigen, ist die Syphilis hauptsächlich bei über 30-Jährigen eine häufige Diagnose.

In den Jahren 2002, 2006 und 2007 fand sich die Syphilis zu einem großen Anteil in der Altersgruppe der 30 bis 39-Jährigen. Lediglich in den Jahren 2003 bis 2005 kam es zu einem Rückgang.

Unter 20-Jährige wurden nur selten mit Syphilis diagnostiziert, und zwar 2002 und 2007.

Hielt sich die Gruppe der über 40- und 50-Jährigen bei der Gonorrhoe noch im Hintergrund, ist sie im Falle der Syphilis sehr häufig anzutreffen. Die höchsten Zahlen finden sich 2006 bzw. 2007.

Am eindrucklichsten ist der Anstieg der Fallzahlen innerhalb der Gruppen der 40 bis 49-Jährigen und 30 bis 39-Jährigen.



Figur 5 Syphilis-Infektionszahlen der Jahre 2002 - 2007 im Hinblick auf die Altersverteilung

3.6.3 Vergleich mit ausgewählten europäischen Ländern

Die Datenlage hinsichtlich Frühsyphilis ist sehr lückenhaft und daher schlecht zum europaweiten Vergleich und zur Analyse heranzuziehen. Deswegen habe ich auf die totalen Syphilis-Inzidenzraten, also unabhängig vom Stadium, zurückgegriffen. Aber auch anhand dieser Werte lässt sich schätzen, wie hoch die Belastung durch frische Infektionen ist und welche wichtige Rolle sie zunehmend spielt. (63)

In Westeuropa kam es in den 80er Jahren zu einem Rückgang der Inzidenz für Syphilis. Im Vergleich zum westlichen Europa verhalten sich die Daten in Osteuropa für die 90er Jahre ganz anders. In Osteuropa war die Inzidenzrate fünfzehn Mal höher als im Westen. Den größten Anstieg konnte man in den Jahren 1993 und 1997 verzeichnen. Die höchsten Inzidenzen fand man in Ländern wie Russland, Kasachstan und Weißrussland. Ein weiterer Gegensatz ist, dass Syphilis und HIV in Osteuropa nicht miteinander in Relation stehen. Dort wird HIV vorwiegend durch das Wieder-Verwenden von gebrauchten Nadeln übertragen. (3)

Nach dem Ende der UdSSR kam es auch zu gesellschaftlichen Umbrüchen, das sexuelle Verhalten änderte sich drastisch, man verzeichnete eine Zunahme der Prostitution und Jugendliche machten sehr früh sexuelle Erfahrungen und außerdem wurden Drogen zu einem massiven Problem. (64)

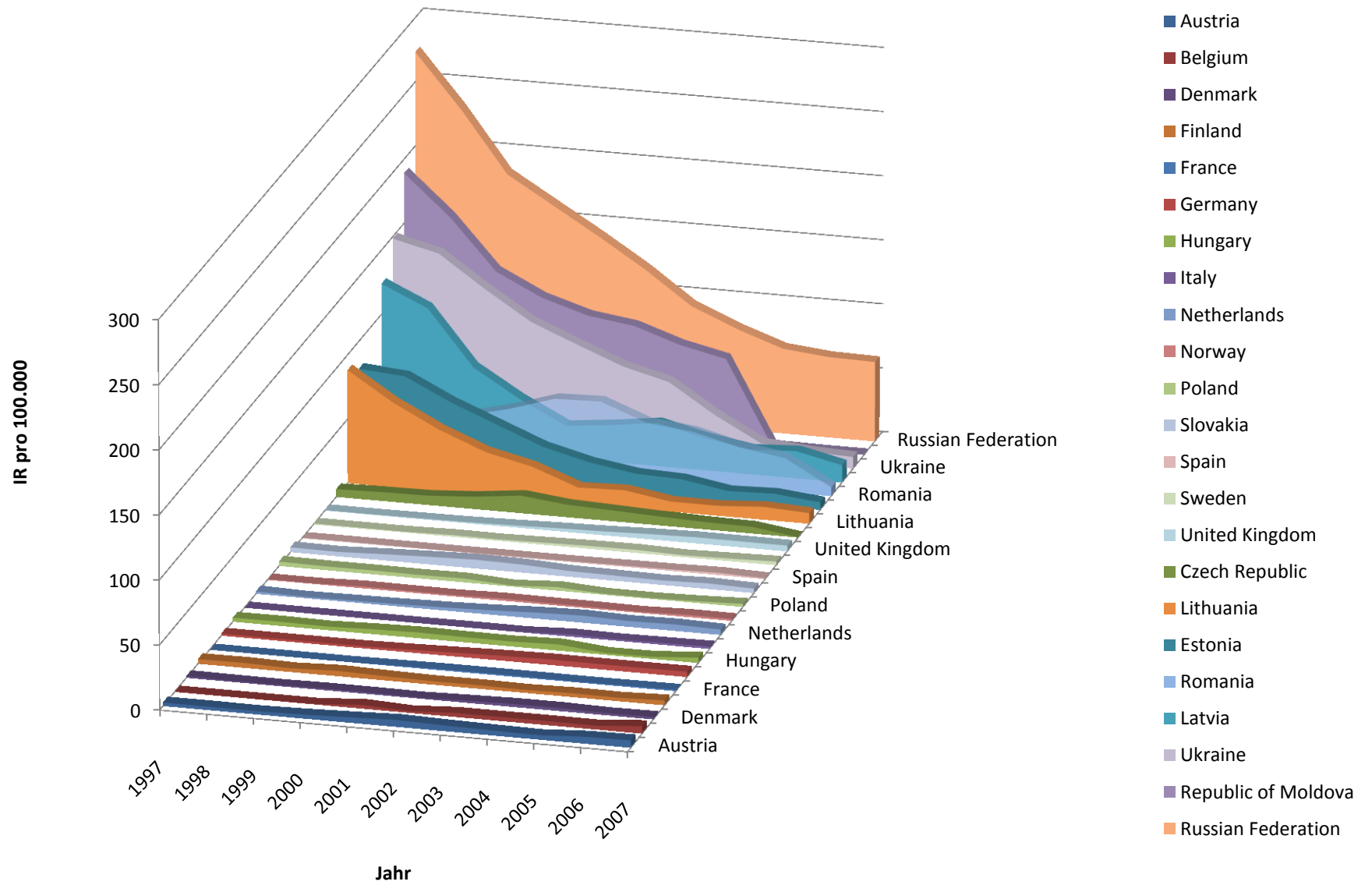
Betrachtet man die in dieser Arbeit vorliegenden Daten fällt auf, dass auch hier v.a. die osteuropäischen Länder hohe Fallzahlen zu verzeichnen haben. Eine positive Entwicklung aber ist, dass die Inzidenzraten für diese Länder seit 1997 – gut zu beobachten am Beispiel Russland – in einem kontinuierlichen Abwärtstrend begriffen sind. Die Inzidenzraten sind zwar verglichen mit Westeuropa noch immer exorbitant hoch, doch die Entwicklung lässt vermuten, dass einschneidende Maßnahmen getroffen wurden, um die Krankheit einzudämmen, welche auch funktionieren.

Die Inzidenzraten für Westeuropa aber verhalten sich ganz anders. Auch wenn die Werte hierzulande gering sind und im Vergleich mit Osteuropa weniger gravierend, lässt sich ein klarer Anstieg über die letzten 10 Jahre erkennen. Im Fall vom Österreich hat sich die IR von 5,44 im Jahr 1997 auf 7,57 2007 erhöht, das bedeutet einen Anstieg um 40%.

Noch eindrucksvoller präsentieren sich die Zahlen für Schweden: Im Jahr 1997 betrug die IR 2,76 und zehn Jahre später 7,04, das entspricht einem Anstieg um 150%.

Und so ähnlich verhält es sich für alle hier aufgezeigten westeuropäischen Länder. Die höchste IR in Westeuropa hat Großbritannien mit 30,62 Fällen pro 100.000 im Jahr 2007 zu melden.

Für diesen merklichen Anstieg der Fallzahlen in Europa kommt nicht nur der unverantwortliche Umgang mit der eigenen Gesundheit als Ursache in Frage, sondern auch die veränderten gesellschaftlichen Bedingungen. Es sind auch Umstände wie die Migration von osteuropäischen Bürgern und die Zunahme der Prostitution durch Frauen aus diesen Ländern für den Anstieg der Fallzahlen in Mittel- und Nordeuropa verantwortlich.



Figur 6 Syphilis-Infektionszahlen der Jahre 1997 - 2007 im europäischen Vergleich

4 Diskussion

Die erhobenen Daten und die anschließende Analyse zeigen, welches Ausmaß diese beiden Erkrankungen angenommen haben und mit welcher Entwicklung möglicherweise zu rechnen ist.

In Graz, aber auch in ganz Österreich stellen Gonorrhoe und Syphilis ein zunehmendes gesundheitliches Problem dar, das noch immer verkannt wird. Auch die Zahlen für Graz zeigen, dass ein Trend zu vermehrter Unachtsamkeit besteht. Gonorrhoe zeigt sich als eine Krankheit der jungen Erwachsenen, wohingegen Syphilis eher eine Krankheit des mittleren Alters ist. Ein großes Problem sind auch im 21. Jhd. die mangelnde Akzeptanz und eine damit einhergehende Ignoranz und in gewissem Maße auch Scham gegenüber Gonorrhoe und Syphilis. In Anbetracht dieser gesellschaftlichen Barrieren muss man sich immer der Tatsache bewusst sein, dass die Zahl nicht gemeldeter Infizierter sicherlich beträchtlich ist. Es ist also im Rahmen von Präventionsmaßnahmen nicht nur wichtig, eine bessere und gründlichere Versorgung zu garantieren, sondern ein allgemeines Umdenken zu initiieren, um das Bewusstsein für die Bedeutung dieser Erkrankungen in der Bevölkerung zu wecken und gleichzeitig das stigmatisierende Element dieser Krankheit durch probate Maßnahmen zu beseitigen. Angesichts der vermehrten Migration und der zunehmenden Probleme mit Prostituierten aus osteuropäischen Ländern sollte die medizinische Betreuung und Aufklärung dieser Personen ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden.

Können diese Maßnahmen gewährleistet werden, wird es aus meiner Sicht längerfristig zu einem Rückgang von Gonorrhoe und Syphilis kommen. Unter Frauen, die der Prostitution nachgingen und drogenabhängig waren, betrug 1999 die Inzidenz für STI in Russland 95% (28,8% davon serologisch positive Syphilis, 17,4% Gonorrhoe). Diese Zahl konnte durch forcierte Prävention auf 45% im Jahr 2000 gesenkt werden. Hierbei ist aber zu beachten, dass die Meldepflicht in den ehemaligen UdSSR-Ländern sehr nachlässig behandelt wird und somit die epidemiologischen Daten nicht unbedingt die reale Situation dokumentieren. (61) Wie die IR für Syphilis in Osteuropa zeigen, können funktionierende präventive Maßnahmen zu maßgeblichen Verhaltensänderungen innerhalb der Bevölkerung führen und eine nachhaltige Senkung der Infektionszahlen bewirken. Entsprechende Schwerpunktsetzungen wären auch von Seiten österreichischer Behörden wünschenswert.

5 Literaturverzeichnis

1. **Braun-Falco, O.** Dermatologie und Venerologie. 5. s.l. : Springer, 2008, S. 209-214.
2. **Fritsch, P.** *Dermatologie und Venerologie*. 2. s.l. : Springer, 2004. S. 859-865.
3. *Trends in sexually transmitted infections and HIV in the European Region 1980-2005*. World Health Organization. Denmark : s.n., 2006.
4. *Sentinelenerhebung zu Sexuell Übertragbaren Erkrankungen- Zwischenbericht. Stand 05.11.2003*. RKI. 2003.
5. World Health Organization. *DALYs/YLDs Definition*. [Online] 2009. [Zitat vom: 02. Februar 2009.] www.who.int/mental_health/management/depression/daly/en/.
6. **Gerbase, A. et al.** *Global burden of sexually transmitted diseases (excluding HIV) in the year 2000*. World Health Organization. Geneva : s.n.
7. Gesetz vom 22. August 1945 über die Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Geschlechtskrankheiten (Geschlechtskrankheitengesetz). StF: StGBI.Nr.152/1945.
8. *Global Strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006-2015*. World Health Organization. Geneva : s.n., 2007.
9. **Low, N. et al.** *Global Control of Sexually Transmitted Infections*. World Health Organization. Geneva : s.n., 2006.
10. *Guidelines for the management of sexually transmitted infections*. World Health Organization. Geneva : s.n., 2003.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Partner Services Programs for HIV infections, Syphilis, Gonorrhea and Chlamydial infections. MMWR. 2008. 57(10), S. 5-85.
12. EU-Projekt BORDERNET. *RKI*. [Online] 12. Mai 2007. [Zitat vom: 29. Jänner 2009.] http://www.rki.de/cln_100/nn_196664/DE/Content/InfAZ/S/STD/Studien/Bordernet/Bordernet_inhalt.html#doc207858bodyText3.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance- Gonorrhea. *CDC*. [Online] 13. Jänner 2007. [Zitat vom: 29. Jänner 2009.] www.cdc.gov/std/stats07/gonorrhea.htm.
14. *Centers for Disease Control and Prevention. Increases in Gonorrhea- Eight Western States, 2000-2005*. s.l. : CDC, 2007. S. 222-225, MMWR. 56(10).
15. **Van Duyhoven et al.** Different Demographic and Sexual Correlates for Chlamydial Infection and Gonorrhoea in Rotterdam. *International Journal of Epidemiology*. 1997, 26[6], S. 1373-1385.

16. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2007. STDs in Men Who Have Sex with Men. *CDC*. [Online] 13. Jänner 2009. [Zitat vom: 29. Jänner 2009.] <http://www.cdc.gov/std/stats07/msm.htm>.
17. Neues Reich. *Wikipedia. Die freie Enzyklopädie*. [Online] 08. Dezember 2008. [Zitat vom: 15. Februar 2009.] http://de.wikipedia.org/wiki/Neues_Reich.
18. Enzyklopädie Medizingeschichte. [Hrsg.] W.E. Gerabek. s.l. : Walter de Gruyter, 2007, Bd. 1, S. 502-503.
19. Die Bibel. 15,1-18.
20. Hippokrates von Kos. *Wikipedia. Die freie Enzyklopädie*. [Online] 12. Februar 2009. [Zitat vom: 15. Februar 2009.] http://de.wikipedia.org/wiki/Hippokrates_von_Kos.
21. **Holmes, K.K. et al.** Sexually Transmitted Diseases. s.l. : McGraw-Hill, 1999, S. 433.
22. **Konert, J. und Dietrich, H.G.** Illustrierte Geschichte der Urologie. 2003, S. 74-76.
23. Galenos von Pergamon. *Wikipedia. Die freie Enzyklopädie*. [Online] 31. Jänner 2009. [Zitat vom: 15. Februar 2009.] <http://de.wikipedia.org/wiki/Galenos>.
24. **Link, T.** Über die Wirkung der Sulfonamide bei der Gonorrhoe. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*. 1941, Bd. 182, S. 18.
25. **Dunn, P. M.** Dr Carl Credé (1819-1892) and the prevention of ophthalmia neonatorum. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed.* 2000, 83, S. F158-F159.
26. **Todar, K.** Textbook of Bacteriology. [Online] 2009. [Zitat vom: 05. Februar 2009.] <http://www.textbookofbacteriology.net/neisseria.html>.
27. **Holmes, K.K. et al.** Sexually Transmitted Diseases. 3. 1999, S. 433-443.
28. **Fritsch, P.** Dermatologie und Venerologie. 2. s.l. : Springer, 2004, S. 886-97.
29. **Devine, P.A.** Extrapelvi Manifestations of Gonorrhea. *Prim Care Update Ob/Gyns*. 1998, 5(5), S. 233-237.
30. **Braun-Falco, O.** Dermatologie und Venerologie. 5. s.l. : Springer, 2008, S. 215-222.
31. **Mandell, G.L.** Atlas of Infectious Diseases. Volume V. Sexually Transmitted Diseases. [Hrsg.] M.F. Rein. s.l. : Current Medicine, 1996, S. 1.6-1.9.
32. **Morris, S.R. et al.** Prevalence and Incidence of Pharyngeal Gonorrhea in a Longitudinal Sample of Men Who Have Sex with Men: The EXPLORE Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2006, 43, S. 1284-1289.
33. **Thomas, L.** Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. s.l. : TH-Books, 2008, S. 1613-15.
34. *Specific DNA probes for Neisseria*. [Online] 29. 03 1995. [Zitat vom: 10. 08 2009.] <http://www.freepatentsonline.com/EP0404161.html>. EP0404161.

35. **Heizmann et al.** *Kurzlehrbuch medizinische Mikrobiologie und Immunologie*. 2. s.l. : Schattauer, 1999. S. 28.
36. **Petzoldt, D.** Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD- Gesellschaft. 2001, S. 31-36.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Antimicrobial Resistance and Neisseria gonorrhoeae. CDC. [Online] 06. Mai 2008. [Zitat vom: 25. Jänner 2009.] www.cdc.gov/std/Gonorrhea/arg/stdfact-resistant-gonorrhea.htm.
38. **Stary, A.** Die Gonorrhoe im 21. Jahrhundert- Der Gonokokkus sitzt und lauscht. *SPECTRUM Dermatologie*. 2008, 2, S. 13-15.
39. *European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. Annual Report*. Euro-GASP. 2007;2. S. 1-9.
40. **Stary, A.** Sexuell übertragbare Infektionen. *SPECTRUM Dermatologie*. [Online] 2007. [Zitat vom: 31. Jänner 2009.] http://www.medmedia.at/medien/spectrumdermatologie/artikel/2008/04/4730_01-07_Sexuell_uebertragbare_Infektionen.php.
41. **Venerologie, Arbeitsgruppe für STD und dermatologische Mikrobiologie der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und, [Hrsg.]**. Richtlinien zur Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten und Sexually Transmitted Infections. 2004.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines 2006. s.l. : MMWR, 2006. 55(11), S. 42-49.
43. **Lumbiganon, P.** Management of Gonorrhea and Chlamydia trachomatis infections in pregnancy: RHL commentry. *The WHO Reproductive Health Library*. [Online] 15. September 2004. [Zitat vom: 14. Jänner 2009.] www.who.int/rhl/rti_sti/plcom/en/print.html.
44. CISID- centralized information system for infectious diseases. [Online] [Zitat vom: 15. Juni 2009.] <http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=209246>.
45. **Rothschild, B.M. et al.** First European Exposure to Syphilis: The Dominican Republic at the Time of Columbian Contact. *Clinical Infectious Diseases*. 2000, 31, S. 936-941.
46. **Magner, L.N.** A History of Medicine. 2. s.l. : Taylor& Francis Group, 2005, S. 226-240.
47. **E., Tagnotti.** The Rise and Fal of Syphilis in Renaissance Europe. *J Med Humanit*. 2009.
48. **Knell, R.J.** Syphilis in Renaissance Europe: rapid evolution of an introduced sexually transmitted disease. *Proc. R. Soc. Lond*. 2004, 271, S. S174-S176.
49. **Eckart, W.U.** Geschichte der Medizin: Fakten, Konzepte, Haltungen. 6. 2005, S. 111-113.

50. **Hudson, M.M. und Morton, R.S.** Fracastoro and Syphilis: 500 years on. *Lancet*. 1996, 348, S. 1495-1496.
51. **Heymann, W.R.** The History of Syphilis. *J Am Acad Dermatol*. 2006, 54, S. 32-323.
52. Enzyklopädie Medizingeschichte. [Hrsg.] W.E. Gerabek. s.l. : Walter de Gruyter, 2007, Bd. 3, S. 1371-1374.
53. **Dinges, M.** Medizinkritische Bewegungen im Deutschen Reich. s.l. : Franz Steiner, 1996, S. 162-170.
54. **Fritsch, P.** Dermatologie und Venerologie. 2. s.l. : Springer, 2004, S. 865-886.
55. **Braun-Falco, O.** Dermatologie und Venerologie. 5. s.l. : Springer, 2008, S. 227-245.
56. **Holmes, K.K. et al.** Sexually Transmitted Diseases. 3. 1999, S. 467-70.
57. Leitlinien der Deutschen STD- Gesellschaft. Diagnose und Therapie. *AWMF online*. [Online] 2009.
58. *International Journal of STD& AIDS*. s.l. : The Royal Society of Medicine Press Limited, 2001. Bd. 12 (Suppl.3), S. 14-26.
59. **Thomas, L.** Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. s.l. : TH-Books, 2008, S. 1629-38.
60. *Acta Derm Venereol*. 2006, Bd. 86, S. 335-339.
61. **Petzoldt, D.** Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD- Gesellschaft. 2001, S. 106-110.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines 2006. *MMWR*. 2006. 55(11), S. 28-30.
63. CISID- centralized information system for infectious diseases. [Online] 2009. [Zitat vom: 15. 06 2009.] <http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=209243>.
64. *Meeting on prospects for the public health approach to the prevention and care of sexually transmitted infections in countries of Eastern Europe and Central Asia. Report on a WHO meeting*. World Health Organization. Germany : s.n., 2001.
65. **Holmes, K.K. et al.** Azithromycin versus Penicillin G Benzathin for Early Syphilis. *N Engl J Med*. 2005, 553, S. 1291-1292.

Diyani Upeka DEWASURENDRA

Rosentalerstraße 57 • 9220 Velden, Österreich • +436504220666

6 CURRICULUM VITAE

■ *Persönliche Daten*

Name: Diyani Upeka Dewasurendra
Geburtsdaten: 03.02.1983 in Matara, Sri Lanka
Mutter: Ajantha R. Dewasurendra, geb. 30.04.1959
Beruf: Hausfrau
Vater: Frill Gamini Dewasurendra, geb. 18.05.1951
Beruf: Kellner
Geschwister: Kasun D. Dewasurendra, geb. 26.06.1984
Beruf: Student des Informationsmanagement

■ *Ausbildung*

09/02- 09/09 Studium der Humanmedizin, Medizinische Universität
Graz
09/94 – 07/02 Bundesrealgymnasium Viktring (Musikzweig)
09/90 – 07/94 Volksschule Velden

■ *Praktische Erfahrungen*

Im Rahmen des 6.Studienjahres (2008/2009):

- Praktikum auf der Klinik für Dermatologie und Venerologie, LKH Graz
- Praktikum bei Fr. Dr. Reinhild Höfler (Allgemeinmedizin), Graz

- Praktikum auf der neurochirurgischen Intensivstation, LKH Graz
 - Praktikum an der inneren Abteilung, BHB Graz- Eggenberg
- Juni 2008 Famulatur an der inneren Abteilung, BHB Graz-Eggenberg
- Juli 2007 Auslandsfamulatur an der Herzchirurgie und
Augenheilkunde, Chelyabinsk, Russland
- September 2006 Famulatur auf der Klinik für Gynäkologie, LKH Graz
- September 2005 Famulatur am Unfallkrankenhaus Graz

■ **Sprachen**

- Singhalesisch (Muttersprache; Fortgeschritten in Sprache)
- Englisch (fließend in Schrift und Sprache)
- Französisch (Grundkenntnisse)