

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

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

Zerebrale Vaskulitis und zerebrale Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Grunderkrankungen

Entwicklungsstufe: S1

**Federführend: Prof. Dr. Markus Krämer, Essen
Prof. Dr. Peter Berlit, Berlin**

Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

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

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

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

Version

AWMF-Versionsnr.: 6.0

Vollständig überarbeitet: 10. Juni 2024

Gültig bis: 9. Juni 2029

Kapitel: Vaskuläre Erkrankungen

Zitierhinweis

Kraemer M., Berlitz P. et al., Zerebrale Vaskulitis und zerebrale Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Grunderkrankungen, S1-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

markus.kraemer@krupp-krankenhaus.de
berlitz@dgn.org

Im Internet

www.dgn.org
www.awmf.org

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Redaktionskomitee

- Dr. Jana Becker, Klinik für Neurologie, Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen, Alfried-Krupp-Straße 21, 45131 Essen, jana.becker@krupp-krankenhaus.de
- Prof. Dr. Bernhard Hellmich, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie, Medius Kliniken, Kirchheim-Teck, sekretariat-rheuma-mkk@medius-kliniken.de (DGRh)
- Prof. Dr. Jens Minnerup, Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, minnerup@uni-muenster.de

Für die DGN-Nachwuchsorganisation „Junge Neurologie“:

- Dr. Frederike Straeten, Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, frederike.straeten@ukmuenster.de

Für die schweizerische Fachgesellschaft (SNG):

- Prof. Dr. Mira Katan, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Basel, Petersgraben 4/Spitalstrasse 21, 4031 Basel, Schweiz, Mira.Katan@usb.ch

Für die österreichische Fachgesellschaft (ÖGN):

- Prof. Dr. Johann Sellner, Landeskrankenhaus Mistelbach-Gänserndorf, Liechtensteinstr. 67, A-2130 Mistelbach, Österreich, johann.sellner@mistelbach.lknoe.at

Federführend:

- Prof. Dr. Markus Krämer, Neurologie, Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen, Alfried-Krupp-Straße 21, 45131 Essen, markus.kraemer@krupp-krankenhaus.de
- Prof. Dr. Peter Berlit, DGN, Reinhardtstraße 27 C, 10117 Berlin, berlit@dgn.org

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

Was gibt es Neues?

- Die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) für die Riesenzellarteriitis (RZA), die Takayasu-Arteriitis (TAK) und die ANCA (Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Vaskulitiden sind 2022 aktualisiert worden. Sie sind für die Klassifikation einer Vaskulitis innerhalb wissenschaftlicher Studien intendiert, jedoch nicht für die Diagnosestellung im klinischen Alltag.
- Wichtigste Differenzialdiagnose der primären Angiitis des ZNS (PACNS) ist das reversible Vasokonstriktionssyndrom (*reversible cerebral vasoconstriction syndrome*, RCVS). „Vaskulitistypische“ angiographische Veränderungen sind bei diesem Krankheitsbild häufiger als bei der PACNS. Im Gegensatz zur PACNS bilden sich die Gefäßveränderungen in der Regel innerhalb von drei Monaten komplett zurück.
- Zur Therapie von ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) liegen aktuelle nationale und internationale Therapieempfehlungen vor.
- Rituximab (RTX) ist bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden in der Induktionstherapie ebenso wirksam wie Cyclophosphamid (CYC) und in der Erhaltungstherapie wirksamer als Azathioprin (AZA).
- Eine Anti-Interleukin (IL)-5-Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Mepolizumab zeigte in einer randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie bei einem Rezidiv oder therapierefraktärem Verlauf einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) erfolgversprechende Ergebnisse bezüglich Remissionsinduktion, Steroiddosisinsparung und Rezidivprophylaxe.
- Der Komplement-C5-Rezeptorantagonist Avacopan wurde in Kombination mit RTX oder CYC zur Remissionsinduktion bei Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA) zugelassen. Avacopan ermöglicht eine Einsparung von Glukokortikoiden und verbessert die Nierenfunktion bei renaler Beteiligung.
- RTX wird zunehmend auch bei der PACNS bevorzugt eingesetzt, obwohl hierzu keine randomisierten Studien vorliegen.
- Das „*central vein sign*“ kann hilfreich für die Differenzierung von zerebralen MS-artigen Läsionen infolge des Sjögren-Syndroms vs. Demyelinisierung aufgrund einer MS sein.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) sollte im Falle des entsprechenden Verdachts einer PACNS, insb. *Medium-Vessel (MV)-/Large-Vessel (LV)-PACNS*, auch mit unauffälliger Magnetresonanztomographie (MRA) oder computertomographischer Angiographie (CTA) aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität durchgeführt werden. Diese sollte in jedem Fall vor einer Biopsie erfolgen.
- Eine Biopsie sollte bei Verdacht auf eine *Small-Vessel (SV)-PACNS* auch im Falle einer auffälligen DSA erfolgen, insbesondere dann, wenn MR-tomographisch eine leptomeningeale Kontrastmittelanreicherung nachweisbar ist.
- Eine hohe diagnostische Sicherheit ist aufgrund möglicher Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie zu fordern.
- Es fehlen prospektive Studien zur Therapie der ZNS-Vaskulitiden.
- Die Therapie der PACNS soll mit 250–1.000 mg Methylprednisolon tgl. über 3–5 Tage mit anschließender Oralisierung auf 1 mg/kg KG erfolgen. Ergänzend wird als Induktionstherapie CYC für 6 Monate empfohlen. Für die Kombination von Glukokortikoiden (GC) und RTX, Infliximab, Methotrexat (MTX), Mycophenolatmofetil (MMF) oder AZA ist die Datenlage limitiert. Ein Therapieauslassversuch kann nach 24 Monaten Rezidivfreiheit unter einer Erhaltungstherapie erwogen werden.
- Aufgrund des antithrombotischen und antiinflammatorischen Effekts von Acetylsalicylsäure (ASS) wird die Thrombozytenfunktionshemmung bei MV/LV-PACNS additiv empfohlen.
- Die Diagnose einer RZA wird anhand klinischer Merkmale (u. a. Kauschmerz, plötzlicher Sehverlust, neuartige Kopfschmerzen, konstitutionelle Allgemeinsymptome; Alter ≥ 50 Jahre), des Vorliegens laborchemischer Entzündungsmarker [C-reaktives Protein (CRP)/ Erythrozytensedimentationsrate (ESR)] sowie bildgebender Verfahren [(Duplex-)Sonographie, radiologische Untersuchungen] gestellt. Wenn in der Duplexsonographie kein Halo nachweisbar ist, ist eine ergänzende histologische Untersuchung erforderlich.
- Im Falle eines hinreichenden Verdachts einer RZA, insbesondere im Falle des Vorliegens oder drohender Visuskomplikationen, sollte unverzüglich eine GC-Therapie eingeleitet werden. Da die diagnostische Sensitivität hierunter abnimmt, ist schnellstmöglich die diagnostische Sicherung mittels bildgebender Verfahren anzustreben (*Fast-Track-Sprechstunden* in spezialisierten Zentren).
- Allgemein konsentrierte Kriterien zur Diagnose der RZA existieren nicht. Die neuen ACR/ EULAR-GCA-Klassifikationskriterien von 2022 sind für wissenschaftliche Zwecke validiert, nicht für die klinische Diagnosestellung. Die Nomenklatur systemischer Vaskulitiden, basierend auf den Chapel-Hill-Klassifikationskriterien, wird ebenfalls insbesondere in Studien angewendet.
- GC (1 mg/kg KG in absteigender Dosierung über 6 bis 12 Monate) werden zur Remissionsinduktion der RZA eingesetzt. Aufgrund der hohen Rezidivrate und des Risikos für GC-induzierte Langzeitnebenwirkungen sollte frühzeitig eine additive GC-einsparende Therapie

erwogen werden. Hierzu steht Tocilizumab (TCZ) als zugelassene Substanz zur Verfügung. Alternativ kann MTX eingesetzt werden (*off-label*). Eine routinemäßige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien wird nicht empfohlen.

- Bei einer ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) erfolgt im Falle schwerer Organdysfunktion und vitaler Bedrohung eine remissionsinduzierende Therapie mit CYC oder RTX (jeweils in Kombination mit GC), im Falle nicht bestehender Organdysfunktion oder einer vitalen Bedrohung mit RTX oder alternativ MTX oder MMF. In der remissionserhaltenden Therapie kommt RTX zur Anwendung, AZA oder MTX stehen als Alternativen der zweiten Wahl zur Verfügung. Die remissionserhaltende Therapie sollte je nach Risikoprofil über mindestens 2 bis 4 Jahre durchgeführt werden. Die Therapiedeeskalation birgt die Gefahr eines Rezidivs in sich.
- Bei AAV sollte bei der Induktionstherapie die GC-Dosis 50–75 mg/Tag (je nach Körpergewicht) betragen und nach 16 Wochen auf 5–7,5 mg/Tag Prednisonäquivalent reduziert sein. Zusätzlich zur Remissionsinduktion mit CYC oder RTX kann Avacopan eingesetzt werden, um die kumulative GC-Dosis zu reduzieren.
- Bei anderen systemischen Vaskulitiden kommen ebenfalls MTX, AZA oder Leflunomid zur Remissionserhaltung infrage; auch hierzu gibt es keine verlässlichen Daten zur ZNS-Vaskulitis.
- Bei der Hepatitis-B-assoziierten klassischen Polyarteriitis nodosa (PAN) wird eine niedrig dosierte Steroidtherapie, kombiniert mit Virustatika (Vidarabin, Lamivudin, Famciclovir), eingesetzt.
- Die Hepatitis-C-Virus-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis wird bei Fehlen einer Organ- oder lebensbedrohlichen Manifestation primär antiviral mit Interferon-freien DAA-Therapieschemata („*direct acting antivirals*“) mit dem Ziel einer Erregerelimination behandelt. Bei schweren Verläufen ist eine Kombination mit RTX möglich.
- Für die Behandlung der mit dem Sjögren-Syndrom assoziierten aseptischen Meningitis, Multiple Sklerose (MS)-artiger Verläufe und begleitender zerebraler Vaskulitis liegen Therapieempfehlungen der EULAR (2020) vor.

Inhalt

1	Einführung	8
1.1	Notwendigkeit der Leitlinie.....	8
1.2	Ziele der Leitlinie.....	8
1.3	Zielgruppe	8
1.4	Versorgungsbereich	8
1.5	Adressaten	8
1.6	Schlüsselwörter	8
2	ZNS-Vaskulitiden	9
2.1	Primäre Angitis des ZNS (PACNS).....	9
2.2	ZNS- und PNS-Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden.....	32
3	Versorgungskoordination	83
4	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	83
5	Finanzierung der Leitlinie	84
6	Methodik der Leitlinienentwicklung	84
7	Spezielle Abkürzungen	85
	Literatur	92

1 Einführung

1.1 Notwendigkeit der Leitlinie

Vaskulitiden hirnversorgender Gefäße stellen eine seltene, aber schwerwiegende Erkrankung dar, deren Diagnostik und Therapie den Neurologen/die Neurologin und das interdisziplinäre Behandlungsteam herausfordern.

1.2 Ziele der Leitlinie

Systematisch sollen die klinische Symptomatik, die Diagnostik und die Differenzialdiagnostik bei Vaskulitiden hirnversorgender Gefäße dargestellt werden.

1.3 Zielgruppe

Die Leitlinie betrifft die Diagnostik und Therapie bei erwachsenen Patienten/Patientinnen (Pat.).

1.4 Versorgungsbereich

Die Leitlinie kann im ambulanten und stationären Versorgungsbereich angewandt werden.

1.5 Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Neurologen/Neurologinnen und Rheumatologen/Rheumatologinnen sowie zur Information an alle in die Behandlung der entsprechenden Pat. eingebundenen Ärzte/Ärztinnen.

1.6 Schlüsselwörter

Zerebrale Vaskulitis, primäre Angiitis des ZNS, isolierte ZNS-Vaskulitis, ZNS-Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Erkrankungen

2 ZNS-Vaskulitiden

2.1 Primäre Angiitis des ZNS (PACNS)

2.1.1 Definition und Klassifikation

Die primäre Angiitis des ZNS (Synonyme: isolierte Angiitis des ZNS, primäre ZNS-Vaskulitis) (PACNS) ist eine mit einer jährlichen Inzidenzrate von 2,4/1.000.000 Personenjahre (Salvarani, Brown et al. 2012) seltene, potenziell alle Altersgruppen und beide Geschlechter betreffende Vaskulitis des zentralen Nervensystems, welche ohne ausreichende Diagnostik (DSA, Biopsie) wahrscheinlich zu häufig diagnostiziert wird (Berlit & Kraemer 2014). Das Rückenmark kann mitbetroffen sein (Salvarani, Brown et al. 2007), nur selten manifestiert sich die PACNS ausschließlich (Goertz, Wegner et al. 2010) oder primär spinal (Kon, Funamizu et al. 2019). Andere Organsysteme sind in Abgrenzung zu systemischen Vaskulitiden nicht betroffen.

Zu den Patientenmerkmalen, die unabhängig voneinander mit der Entlassung in eine andere Einrichtung oder dem Tod und somit einer schlechteren Prognose assoziiert waren, gehörten höheres Alter, männliches Geschlecht, intraparenchymatöse Blutung, ischämischer Schlaganfall und epileptische Anfälle (Patel, Oliver et al. 2022).

Die Symptome der ZNS-Vaskulitis sind unspezifisch und können nicht von anderen neurologischen Erkrankungen diskriminieren (Becker, Horn et al. 2017). Zu den häufigsten Symptomen gehören fokale-neurologische Defizite (63%), Kopfschmerzen (51%) und kognitive Beeinträchtigungen (41%) (Becker, Strunk et al. 2021).

Es handelt sich um eine Entzündung der kleinen und mittleren Gefäße ausschließlich des Zentralnervensystems ungeklärter Ätiologie und Pathogenese, wobei sich die Entzündung histologisch mit Nachweis einer granulomatösen Gefäßwandentzündung mit und ohne β -Amyloid-Ablagerung, mit transmuralen lymphozytären Infiltraten oder fibrinoiden Nekrosen der Gefäßwand zeigt (Miller, Salvarani et al. 2009).

Das histopathologische und bildmorphologische Muster macht in Abhängigkeit von der Größe der betroffenen Gefäße eine Unterscheidung in zwei Subtypen möglich: eine *Small-Vessel*-Variante (SV-PACNS) und eine *Medium-to-Large-Vessel*-Variante (MV/LV-PACNS) (Benseler, deVeber et al. 2005, Salvarani, Brown et al. 2008, Salvarani, Brown et al. 2015, de Boysson, Boulouis et al. 2017). Die SV-PACNS imponiert häufiger laborchemisch mit einer pathologischen Akute-Phase-Serologie, zeigt keine Auffälligkeiten in der Angiographie, da die Auflösung für die befallenen Gefäße mit einem Durchmesser $< 500 \mu\text{m}$ nicht ausreichend ist, weist aber positive Befunde in der Hirnbiopsie auf. Vor allem wenn ein hohes Liquoreiweiß und Gadolinium-aufnehmende Läsionen vorhanden sind, scheint die *Small-Vessel*-Variante eine eher günstige Prognose zu haben (Salvarani, Brown et al. 2017). Bei der MV-PACNS werden angiographische Veränderungen als diagnostisch wegweisend beschrieben, während die Biopsie häufig negativ verbleibt, da die betroffenen Gefäße dieser nicht zugänglich sind (Pipitone, Versari et al. 2013, Salvarani, Brown et al. 2015).

Diagnostik

Eine umfangreiche differenzialdiagnostische Abklärung mit dem Ziel der korrekten Diagnosestellung unter Ausschluss von „PACNS mimics“ wie einer Beteiligung bei systemischer Vaskulitis, einer Vaskulitis bei anderer Grunderkrankung (z. B. Infektion) oder einer andersartigen Erkrankung (wie das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom, das Susac-Syndrom oder die Moyamoya-Angiopathie) (Berlit & Kraemer 2014, Becker, Horn et al. 2017) ist essenziell und vor dem Hintergrund eines in der Regel subakut bis chronisch verlaufenden Krankheitsbilds auch möglich. Den Goldstandard stellen die konventionelle Angiographie und die kombinierte leptomeningeal-parenchymatöse Hirnbiopsie dar. Aufgrund des therapeutischen Dilemmas bei negativer Histologie nach Hirnbiopsie hat der Ausschluss von Differenzialdiagnosen einen hohen Stellenwert (Berlit 2009). Eine potenziell nebenwirkungsreiche und im Falle einer falsch positiven Diagnose nicht indizierte immunsuppressive Therapie kann fatale Folgen haben und muss vermieden werden.

Tabelle 1. Kriterien für die Diagnose einer PACNS

Erweiterte Diagnosekriterien der primären Angiitis des ZNS (PACNS, nach Birnbaum & Hellmann 2009)	
definitive Diagnose einer PACNS	Die definitive Diagnose einer PACNS kann nur dann gestellt werden, wenn diese bioptisch oder autoptisch gesichert wurde.
wahrscheinliche Diagnose einer PACNS	Wenn eine bioptische Sicherung der Diagnose einer PACNS nicht erfolgt ist, so kann die wahrscheinliche Diagnose einer PACNS nur dann gestellt werden, wenn angiographisch ein typischer und MR-tomographisch ein pathologischer Befund neben einem für die PACNS charakteristischen Liquorprofil vorhanden sind.

Anamnese und klinische Untersuchung

Eine gewissenhafte Anamnese und klinische Untersuchung können einen Großteil der Differenzialdiagnosen unwahrscheinlich machen. Die Anamnese sollte eine detaillierte Familienanamnese und die Frage nach auslösenden Faktoren (u. a. Drogen) beinhalten. Bei der klinischen Untersuchung sollte auf rheumatologische und dermatologische Symptome wie z. B. eine Livedo racemosa oder Angiokeratome, Hinweise auf Dysmorphien oder eine Bindegewebserkrankung wie Hyperlaxidität der Haut und Gelenke geachtet werden. Die Anwesenheit einer oder all dieser erfragten und untersuchten Symptome macht eine PACNS unwahrscheinlich. Differenzialdiagnostisch müssen eine hereditäre Vasopathie, ein Morbus Fabry, eine Bindegewebserkrankung und eine infektiöse/postinfektiöse Genese besonders bedacht werden.

Im Jahr 2020 schlugen Forscherinnen/Forscher aus Florenz (Sarti, Picchioni et al. 2020) einen Screening-Algorithmus vor. Anhand der Analyse von 24 Fallserien wurde angenommen, dass ein klinisches (Hauptkriterium/Nebenkriterium) und ein neuroradiologisches Hauptkriterium respektive zwei klinische (≥ 1 Hauptkriterium) und ein neuroradiologisches Nebenkriterium helfen würden, eine ZNS-Vaskulitis zu identifizieren.

Tabelle 2. „Wann sollte an eine ZNS-Vaskulitis gedacht werden?“ nach Sarti, Picchioni et al. 2020

	Hauptkriterien	Nebenkriterien
Klinische Kriterien	Kopfschmerzen	epileptische Anfälle
	Schlaganfall	Bewusstseinsstörungen
	kognitive Beeinträchtigungen	psychische Störungen
	fokal-neurologische Defizite	
	Hauptkriterien	Nebenkriterien
Neuroradiologische Kriterien	multiple Parenchymläsionen	parenchymale/subarachnoidale Blutungen
	parenchymale/meningeale Kontrastmittelanreicherungen	einzelne parenchymale Läsionen
	Gefäß-Irregularitäten in der MRA	
	Gefäßwand-Kontrastmittelanreicherungen	

Magnetresonanztomographie (MRT)

Eine PACNS ist bei unauffälligem MRT sehr unwahrscheinlich (Beuker, Strunk et al. 2021). MR-tomographisch zeigen sich multifokale Läsionen in der weißen Substanz, die MR-Angiographie zeigt nicht immer Auffälligkeiten (47–59%) (Salvarani, Brown et al. 2007, White, Hadley et al. 2007). Die PACNS kann in der MRT tumorähnlich imponieren (Molloy, Singhal et al. 2008, Lee, Kim et al. 2009, Tanei, Nakahara et al. 2011). Die tumorartig imponierende Vaskulitis wird naturgemäß sehr häufig als Tumor fehlinterpretiert und dann bioptisch diagnostiziert (Salvarani, Brown et al. 2019). Bei der MR-tomographischen Diagnostik der ZNS-Vaskulitis sollten diffusionsgewichtete Aufnahmen inklusive ADC-Sequenz mitgefertigt werden, da unterschiedlich alte Veränderungen (White, Hadley et al. 2007) und die ischämische Natur der Läsionen differenzialdiagnostisch verwertbar sind. Gradientenecho-Sequenzen können diagnostisch wichtige, petechiale Hämorrhagien darstellen (Ay, Sahin et al. 2002). Diffusionsgewichtete Aufnahmen und MR-Angiographie sind auch im Follow-up von Pat. mit ZNS-Vaskulitis hilfreich. Auch sollte die MR-Bildgebung eine Gadolinium-Gabe beinhalten, da Gadolinium-aufnehmende Läsionen und ein leptomeningeeales Enhancement (Salvarani, Brown et al. 2008, Birnbaum & Hellmann 2009, Zuccoli, Pipitone et al. 2011) beschrieben werden. Das Kontrastmittelverhalten sollte in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu einer Neurosarkoidose und infektiösen Pathologien beurteilt werden. Auch die hochauflösenden, kontrastmittelverstärkten, flusskompensierten und fettgesättigten MRT-Aufnahmen der Gefäßwand (*black blood imaging*) haben in der Detektion der Vaskulitis einen Stellenwert (Kuker, Gaertner et al. 2008, Mossa-Basha, Hwang et al. 2015, Singhal, Topcuoglu et al. 2016), indem sie eine Gefäßwandverdickung mit konzentrischer, segmentaler Kontrastmittelaufnahme zeigen (Patzig, Forbrig et al. 2022). Im Hinblick auf die richtige Interpretation und die Vermeidung falsch positiver Befunde sind entsprechende Kenntnisse der Methodik Voraussetzung, da dieses oder ähnliches Kontrastmittelverhalten auch bei RCVS, Moyamoya-Angiopathie, Aneurysmen, Arteriosklerose und Gefäßspasmen oder aber auch nach Thrombektomie gezeigt werden konnte (Pfefferkorn, Linn et al.

2013, Obusez, Hui et al. 2014, Mossa-Basha, Hwang et al. 2015, Lehman, Brinjikji et al. 2016, Abraham, Scott Pannell et al. 2017, Mossa-Basha, Shibata et al. 2017, Chen, Chen et al. 2018).

Die MRT-Untersuchung kann Hinweise auf die weiteren diagnostischen Schritte geben: Wenig Infarkte, parenchymatöse und leptomenigeale Kontrastmittelanreicherung, unauffällige TOF-MR-Angiographie und Black-Blood-Sequenzen geben Hinweis auf eine *Small-Vessel-Variante* (SV-PACNS). Eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) erfasst die Pathologie aufgrund des betroffenen Gefäßkalibers häufig nicht, eine bioptische Diagnosesicherung ist anzustreben. Die *Medium-to-Large-Vessel-Variante* (MV/LV-PACNS) zeichnet sich MR-tomographisch durch multiple Infarkte und Gefäßpathologien in der TOF-MR-Angiographie mit Gefäßwandanreicherung in der Black-Blood-Sequenz aus. Eine DSA sichert zumeist den Befund, während die Biopsie häufig einen negativen Befund aufweist, da die betroffenen Gefäße proximal liegen, während die Biopsie leptomenigeal/parenchymtös erfolgt (Schuster, Bachmann et al. 2017, Thaler, Kaufmann-Buhler et al. 2019).

Wichtig für die Verlaufsbeurteilung der PACNS ist, dass eine Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwand trotz Immuntherapie persistieren kann und nur partiell auf Rückfälle hinweist (Patzig, Forbrig et al. 2022).

Entsprechend der **ESO-Leitlinie für PACNS 2023** (Pascarella, Antonenko et al. 2023) gilt die Ableitung der Diagnose einer SV-PACNS vs. einer MV/LV-PACNS aus der MRT als unzureichend und auch leptomenigeales Kontrastmittel-Enhancement allein als zu wenig spezifisch für eine PACNS. MRA und CTA ersetzen eine DSA nicht, eine DSA sollte bei dem Verdacht auf eine PACNS auch bei fehlenden entsprechenden Auffälligkeiten in MRA oder CTA aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität durchgeführt werden. Die Durchführung und die Interpretation der hochauflösenden, kontrastmittelverstärkten, flusskompensierten und fettgesättigten MRT-Aufnahmen der Gefäßwand (*black blood imaging*) sollten entsprechend der Leitlinie aufgrund fehlender Validierung spezialisierten Zentren vorbehalten sein. Entsprechende Auffälligkeiten allein reichen bildmorphologisch nicht aus, um die Diagnose zu sichern.

Labor und Liquorbefunde

Die serologische Labordiagnostik dient dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen. Da die Inflammation auf das ZNS begrenzt ist, sind serologische Parameter normwertig. Sind CRP und Erythrozytensedimentationsrate (ESR) erhöht, sollte nach einer systemischen Vaskulitis oder einer infektiösen Erkrankung gesucht werden. Eine Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ist obligat zum Ausschluss einer infektiösen Genese und Bestätigung der Inflammation. Da der Liquor zumeist eine pathologische lymphomonozytäre Pleozytose und/oder eine Eiweißerhöhung aufweist (Berlit & Kraemer 2014, Salvarani, Brown et al. 2015, Beuker, Strunk et al. 2021), macht ein regelrechter Liquorbefund eine PACNS unwahrscheinlich, schließt diese aber nicht aus. Eine Metaanalyse ergab für eine bioptisch gesicherte PACNS einen pathologischen Liquorbefund in 75 % und für eine angiographisch gesicherte PACNS in 65 % der Fälle (Beuker, Strunk et al. 2021). Die Zellzahl- und Proteinerhöhungen sind nur leicht oder moderat ausgeprägt und häufiger bei der *Small-Vessel-Variante* nachweisbar. Bei einer Pleozytose > 250/µl sollte an andere, v. a. infektiöse Erkrankungen gedacht und diese ausgeschlossen werden (Birnbäum & Hellmann 2009). Mittels PCR und

Antikörper-Indizes aus Liquor und Blut sollte insbesondere eine Varicella-Zoster-Virus (VZV)-Vaskulitis und -Vasopathie ausgeschlossen werden, die anders zu behandeln wäre als die PACNS (Kraemer, Strunk et al. 2022).

Eine Suche nach einer granulomatösen ZNS-Vaskulitis bei Neurosarkoidose zur Differenzialdiagnose kann mit Analyse der Liquorparameter von Lysozym, Neopterin und löslichem Interleukin-2-Rezeptor aufgrund der zu PACNS unterschiedlichen Therapie erwogen werden, wobei die Sensitivität und Spezifität dafür unklar bleiben (Fujisawa, Koga et al. 2022).

Ob erhöhte Serum- oder Liquorwerte inflammatorischer Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), Interleukin (IL)-6, IL-8, IL-17, IL-1 β und Veränderungen der C3- und C5-Konvertasen sowie Komponenten der terminalen Komplementkaskaden oder von löslichem TREM2 (*soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2*; sTREM2) als zukünftige Biomarker für Krankheitsaktivität, Therapieansprechen oder Prognoseabschätzung Verwendung finden werden, bleibt abzuwarten (Thom, Schmid et al. 2016, Deb-Chatterji, Schuster et al. 2019, Mandel-Brehm, Retallack et al. 2019, Guo, Ma et al. 2022). Ein pathognomonischer Biomarker für die Diagnosestellung der PACNS existiert im klinischen Alltag nicht.

Entsprechend der **ESO-Leitlinie für PACNS 2023** (Pascarella, Antonenko et al. 2023) wird die Liquoruntersuchung im Expertenkonsens empfohlen und sollte nicht nur auf Zellzahl und Proteingehalt beschränkt bleiben.

Zerebrale Angiographie

Die konventionelle zerebrale digitale Subtraktionsangiographie (DSA) gehört zum diagnostischen Goldstandard. Sie kann die Diagnose einer PACNS jedoch nur unterstützen, da sie bei der *Small-Vessel-Variante* (SV-PACNS) aufgrund der zu geringen Auflösung bei Befall der kleinsten Gefäße (Durchmesser < 500 μm) unauffällig verbleibt (Salvarani, Brown et al. 2008, Kraemer & Berlit 2011). In diesen Fällen ist eine histologische Diagnosesicherung durch eine Hirnbiopsie erforderlich. In einer großen Metaanalyse war die DSA in 33 % der Fälle, in denen die SV-PCN durch eine Biopsie bestätigt wurde, positiv, umgekehrt war die Biopsie in 8 % der Fälle, in denen die SV-PCN durch Angiogramm bestätigt wurde, positiv (Beuker, Strunk et al. 2021).

Eine *Medium-to-Large-Vessel-Variante* (MV/LV-PACNS) zeigt zumeist angiographisch das Bild multilokulärer, segmentaler Stenosingen (Salvarani, Brown et al. 2012, Beuker, Strunk et al. 2021), spezifisch, aber nicht pathognomonisch für die PACNS, abzugrenzen bleiben Differenzialdiagnosen mit ähnlichen angiographischen Befunden. Insbesondere beim reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) sowie bei einer ausgeprägten intrakraniellen Atherosklerose können die angiographischen Veränderungen „Vaskulitis-typisch“ imponieren.

Da die Sensitivität der DSA der MR-Angiographie deutlich überlegen ist (78 % versus 56 %) (Salvarani, Brown et al. 2007, Zuber 2008, Kraemer & Berlit 2011), nimmt diese angesichts des geringen periprozeduralen Risikos einen festen Stellenwert in der Diagnostik und Differenzialdiagnostik von seltenen Vasopathien ein.

Entsprechend der **ESO-Leitlinie für PACNS 2023** (Pascarella, Antonenko et al. 2023) sollte eine DSA bei entsprechendem Verdacht auch bei unauffälliger MRA oder CTA aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität insbesondere bei V. a. eine MV/LV-PACNS durchgeführt werden.

Biopsie

Alle Pat. mit dem begründeten Verdacht auf eine PACNS sollten nach ausführlichen differenzialdiagnostischen Untersuchungen nach Stufenschema einer kombinierten leptomeningealen und parenchymatösen Hirnbiopsie unterzogen werden; stereotaktische Biopsien werden nur bei Massenläsionen, sogenannten *tumour-like lesions*, empfohlen (Birnbauer & Hellmann 2009, Salvarani, Brown et al. 2017). Die klinische und befundgestützte Diagnose der PACNS führt bei Verzicht auf eine Biopsie zu häufigen Fehldiagnosen (Berlit & Kraemer 2014, Becker, Horn et al. 2017). Das Risiko einer nicht indizierten Langzeit-Immunsuppression ist als höher einzustufen als die Komplikationsrate der Hirnbiopsie (Alreshaid & Powers 2003, Berlit 2009, Elbers, Halliday et al. 2010).

Aufgrund des segmentalen/fokalen Verteilungsmusters variiert die Sensitivität der Biopsie stark (53–74 %) (Calabrese 2009, Kraemer & Berlit 2011), kann aber durch die gezielte leptomeningeale und parenchymatöse Probeentnahme aus MR-morphologisch betroffenen Arealen auf über 80 % erhöht werden (Calabrese 2009). Wichtig ist der biopsische Ausschluss von Differenzialdiagnosen, insbesondere primärer ZNS-Lymphome, Infektionen und Malignome. Die Entnahme einer leptomeningealen und parenchymatösen Biopsie sollte möglichst in einem MR-tomographisch oder angiographisch betroffenen Bezirk erfolgen. Bevorzugte Biopsielokalisation ist die nicht dominante Hemisphäre außerhalb eloquenter Areale. Falsch negative Biopsien kommen nicht selten vor und stellen ein besonderes diagnostisches Dilemma dar. Zu beachten ist, dass die Histologie nur die Vaskulitis als solche, nicht jedoch die Ätiologie nachweist. Eine Infektion z. B. muss durch zusätzliche mikrobiologische Diagnostik im Gewebe oder im Rahmen der Liquordiagnostik ausgeschlossen werden.

Die unterschiedliche Treffsicherheit bei Befall der kleinen Gefäße mit Biopsie und der mittelgroßen Gefäße mit Angiographie spiegelt sich auch in der unterschiedlichen klinischen Präsentation wider: Eine Metaanalyse aus 46 Studien mit 911 Pat. fand bei den durch Biopsie bestätigten Fällen häufiger kognitive Beeinträchtigungen (55 % gegenüber 39 %) und epileptische Anfälle (36 % gegenüber 16 %), während fokale neurologische Symptome seltener auftraten (56 % gegenüber 95 %) (Becker, Strunk et al. 2021). In einer anderen Studie wies im Vergleich zur Angiographie die Biopsie-gestützte PACNS einen höheren Prozentsatz an kognitiven Beeinträchtigungen und epileptischen Anfällen bei der Erstvorstellung auf. Es war zudem wahrscheinlicher, dass sie subakut oder progredient auftrat und ein abnormales Liquorprofil, eine Beteiligung kleiner Gefäße in der Angiographie sowie tumorähnliche Läsionen und Gadolinium-Anreicherung im MRT aufwies (Krawczyk, Barra et al. 2021).

Es gibt drei unterschiedliche histologische Muster der PACNS: granulomatös mit multinukleären Zellen, oft auch mit Beta-Amyloid-Ablagerungen (58 %), lymphozytäre Vaskulitis (28 %) oder nekrotisierende Vaskulitis mit fibrinoiden Nekrosen und häufig intrazerebralen Blutungen (14 %) (Miller, Salvarani et al. 2009, Salvarani, Brown et al. 2017).

Bei den entzündlichen Varianten der Amyloidangiopathie werden Fälle mit perivaskulären entzündlichen Infiltraten – *Cerebral Amyloid Angiopathy-related inflammation* (CAAri) – und solche mit transmuraler Gefäßwandentzündung – *Amyloid-beta-related Angiitis* (ABRA) – unterschieden.

Entsprechend der **ESO-Leitlinie für PACNS 2023** (Pascarella, Antonenko et al. 2023) ist laut Expertenkonsens eine Biopsie bei entsprechendem Verdacht auf eine SV-PACNS auch bei auffälliger DSA anzustreben, insbesondere dann, wenn MR-tomographisch eine leptomeningeale Kontrastmittelanreicherung nachweisbar ist. Bei V. a. eine MV/LV-PACNS sollte in jedem Fall, auch bei unauffälliger MRA oder CTA, vor einer Biopsie eine DSA erfolgen. Zeigen sich für eine PACNS suggestive Gefäßpathologien in MRA, CTA oder DSA, sollte eine individuelle Entscheidung für/gegen eine Biopsie durch Behandelnde mit entsprechender Expertise getroffen werden. Die gezielte Biopsie im Bereich eines leptomeningealen Enhancements oder einer intraparenchymatösen Kontrastmittelanreicherung erhöht die diagnostische Genauigkeit. Die prognostische Wertigkeit des histopathologischen Musters wird als unklar angesehen, eine Ableitung therapeutischer Schritte sollte hieraus nicht erfolgen.

Tabelle 3. Unterscheidung der Subtypen der PACNS, basierend auf Schuster, Bachmann et al. 2017 und Beuker, Strunk et al. 2021

angiographisch positive Fälle	bioptisch positive Fälle
Medium vessel ZNS-Vaskulitis	Small vessel ZNS-Vaskulitis
fokale Defizite häufiger	kognitive Defizite häufiger
	epileptische Anfälle häufiger
ischämische Läsionen im MRT	Gadolinium-Aufnahme im MRT
Biopsie positiv 8 %	Angiographie positiv 33 %
Liquorpleozytose 35 %	Liquorpleozytose 61 %
sonstige Liquorauffälligkeiten 65 %	sonstige Liquorauffälligkeiten 75 %
wahrscheinliche Gadolinium-Anreicherung der Gefäßwand	keine Gadolinium-Anreicherung der Gefäßwand

Differenzialdiagnostischer Ausschluss anderer Erkrankungen

Der Ausschluss von Differenzialdiagnosen hat elementaren Stellenwert bei der Diagnose der PACNS. Eine deutsche Studie konnte bei 69 Pat. mit der Zuweisungsdiagnose PACNS bei 44 Pat. insgesamt 15 Differenzialdiagnosen finden (Becker, Horn et al. 2017). Darunter waren zwar auch therapeutisch ähnlich zu behandelnde Erkrankungen wie sekundäre Vaskulitiden, aber auch anders zu behandelnde Erkrankungen wie die Multiple Sklerose, die Moyamoya-Erkrankung und das RCVS (Becker, Horn et al. 2017).

Es ist wichtig zu bedenken, dass die Symptomatik der ZNS-Vaskulitis sich oft nicht von der der Differenzialdiagnosen unterscheidet (Becker, Horn et al. 2017) und der von Sarti et al. 2020 vorgeschlagene sogenannte Florentiner Algorithmus nur die Wahrscheinlichkeit, wann an eine ZNS-

Vaskulitis gedacht werden sollte, erhöhen kann und nicht der Abgrenzung von Differenzialdiagnosen dient (Sarti, Picchioni et al. 2020).

Es gibt eine große heterogene Gruppe an Differenzialdiagnosen, die das klinische Bild oder einzelne Befunde imitieren können. Die differenzierte Kenntnis dieser Differenzialdiagnosen und deren diagnostische Eingrenzung stellen im klinischen Alltag eine besondere Herausforderung dar.

Eine Vielzahl von Erregern kann zu einer entzündlichen Vasopathie oder erregerbedingten Vaskulitis führen (VZV, HIV, Hepatitis C, Tuberkulose, Borreliose und Syphilis (Kraemer & Berlit 2010)). Insbesondere sollte eine VZV-Vasopathie ausgeschlossen werden, da sie anders zu behandeln wäre als die PACNS (Kraemer, Strunk et al. 2022). Sowohl während der Erstmanifestation (Windpocken) als auch während der Reaktivierung (Zoster) kann es auf dem Boden entzündlicher Gefäßveränderungen zu Schlaganfällen kommen. Während ein Befall der großen Gefäße meist den intrakraniellen Abschnitt der A. carotis interna oder den Mediahauptstamm betrifft und oft mit Varizellen oder einem Zoster ophthalmicus vergesellschaftet ist, kann eine VZV-Vasopathie der kleinen Gefäße ohne kutane Manifestation auftreten (Hajj-Ali, Singhal et al. 2011). Hier ist die Differenzialdiagnose zur PACNS erschwert, eine VZV-PCR im Liquor und die Bestimmung des VZV-Antikörperindex (Serum/Liquor) sind daher obligat (Jones, Neff et al. 2017).

Wichtige Differenzialdiagnosen zur PACNS sind in **Tabelle 4** und in 2.1.3 dargestellt.

Tabelle 4. Differenzialdiagnosen der PACNS, ergänzt nach Birnbaum & Hellmann 2009 und Berlit & Kraemer 2014

Differenzialdiagnosen der PACNS	
andere entzündliche Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autoimmunenzephalitiden ▪ Susac-Syndrom ▪ Antiphospholipidsyndrom
noninflammatorische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atherosklerose ▪ idiopathische Moyamoya-Erkrankung ▪ Sneddon-Syndrom ▪ Hyperkoagulabilität
demyelinisierende Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Multiple Sklerose ▪ ADEM ▪ NMOSD ▪ MOGAD
ZNS-Beteiligung bei systemischer Vaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Großgefäßvaskulitiden: Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis ▪ Mittelgefäßvaskulitiden: Polyarteriitis nodosa, Kawasaki-Erkrankung ▪ Kleingefäßvaskulitiden: <ul style="list-style-type: none"> - ANCA-assoziierte Vaskulitiden (Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)

Differenzialdiagnosen der PACNS	
	<ul style="list-style-type: none"> - Immunkomplex-assoziierte Erkrankungen (IgA-Vaskulitis – Purpura Schönlein-Henoch, kryoglobulinämische Vaskulitis)
Beteiligung bei Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Embolien einer subakuten bakteriellen Endokarditis ▪ VZV-Vasopathie ▪ HSV, HIV, Hepatitis B, C, Parvoviren, SARS-CoV-2, Borrelien, Lues, Tuberkulose, Rickettsien, Pilze, Protozoen ▪ parainfektöse Syndrome
Beteiligung bei Systemerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Systemischer Lupus erythematoses ▪ Sjögren-Syndrom ▪ Sklerodermie ▪ Neurosarkoidose ▪ Neuro-Behçet
Reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrome	
Medikamentöse oder drogeninduzierte Syndrome	
Maligne Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Primäres ZNS-Lymphom ▪ Intravaskuläre Lymphome ▪ Lymphomatoide Granulomatose
Genetische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CADASIL/CARASIL ▪ DOCK8-Mangel ▪ Morbus Fabry ▪ Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy ▪ COL4A1- und COL4A2-Syndrom ▪ Neurofibromatose ▪ Fibromuskuläre Dysplasie, Ehlers-Danlos IV, Marfan-Syndrom ▪ genetische Mikroangiopathien (COL4A1, CTC1, TREX) ▪ Leukodystrophien ▪ MELAS

2.1.2 Therapie

Vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie ist eine korrekte Diagnosestellung, basierend auf einer ausführlichen differenzialdiagnostischen Abklärung unter Ausschluss sogenannter PACNS *mimics*, unumgänglich. Gemäß den Diagnosekriterien (s. o.) muss somit eine sichere (bioptisch gesichert) oder zumindest wahrscheinliche (Biopsie negativ oder nicht durchgeführt; MRT, DSA und Liquor sprechen für die Diagnose) PACNS vorliegen, um die Indikation für den Beginn einer immunsuppressiven Therapie zu stellen. Der Ausschluss von „PACNS *mimics*“ ist erforderlich, um Fehlbehandlungen zu vermeiden, die im Sinne einer „blinden Behandlung“ bis zum Tod des Patienten/der Patientin führen könnten (Becker, Horn et al. 2017). Vor Einleitung der Behandlung

sind deshalb die Hirnbiopsie/DSA und die infektiologische Untersuchung des Liquors klinischer Standard (Pascarella, Antonenko et al. 2023).

In einer retrospektiven Studie an 25 Kranken mit vermuteter ZNS-Vaskulitis und nicht diagnostischer Biopsie zeigten 6 von 10 immunsuppressiv behandelten und 8 von 15 unbehandelten Pat. eine günstige 1-Jahres-Prognose (Alreshaid & Powers 2003). Die Studie erlaubt aufgrund methodischer Einschränkungen keine generellen Rückschlüsse über den Nutzen einer immunsuppressiven Therapie bei negativer Biopsie. Die Entscheidung muss im Einzelfall von der Dynamik des Krankheitsgeschehens abhängig gemacht werden. Bei unklarer diagnostischer Konstellation (z. B. negative Biopsie bei ansonsten typischen Befunden) und klinisch stabiler Situation sollte eine kurzfristige Verlaufsuntersuchung (einschließlich MRT und Liquor, evtl. auch DSA) z. B. nach drei Monaten erwogen werden. Je nach Dynamik der Gefäßveränderungen (z. B. reversibel bei RCVS, eher stabil bei Atherosklerose, eher zunehmend bei PACNS) kann dann fundierter über eine Immunsuppression entschieden werden (Becker, Horn et al. 2017). Bei klinisch instabiler Situation und raschem Progress ist ein abwartendes Prozedere aufgrund der Aggressivität der Erkrankung nicht vertretbar, eine invasive Diagnostik hingegen gerechtfertigt, welche ohne Zeitverzug erfolgen sollte.

In der Therapie der PACNS wird analog zu anderen Vaskulitiden, wie z. B. der ANCA-assoziierten Vaskulitis, zwischen einer Induktions- und einer Erhaltungstherapie unterschieden. Das Ziel der Induktionstherapie ist die Remission, das Ziel der Erhaltungstherapie der Remissionserhalt und das Verhindern von Rezidiven. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung handelt es sich bei den Therapieempfehlungen um Expertenmeinungen, diese sind nicht durch randomisierte, kontrollierte Studien belegt.

In den Kohorten von Salvarani et al. (2015), de Boysson et al. (2018) und Schuster et al. (2019) wurden im Rahmen der Induktion Glukokortikoide (GC) in intravenöser oder oraler Applikation als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva verwendet (Salvarani, Brown et al. 2015, de Boysson, Boulouis et al. 2017, Schuster, Ozga et al. 2019). Die Applikationsform kann in Abhängigkeit von der Schwere und Akuität der Erkrankung gewählt werden (Pizzanelli, Catarsi et al. 2011), das erhöhte Infektionsrisiko unter hohen Kortikoiddosen muss berücksichtigt werden. Grundsätzlich konnte gezeigt werden, dass eine kombinierte Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie, sowohl mit einer Verbesserung des Outcomes als auch mit einer geringeren Rezidivrate assoziiert war (Salvarani, Brown et al. 2015, de Boysson, Boulouis et al. 2017). Eine Erhaltungstherapie ist aufgrund der hohen Rezidivrate zwischen 28 % (Salvarani, Brown et al. 2015) und 59 % (Schuster, Ozga et al. 2019) nach Expertenmeinung über 24 Monate zu empfehlen, eine längere Therapiedauer kann bei persistierenden Zeichen von Krankheitsaktivität und sollte bei Rezidivereignis nach Beendigung der Therapie erfolgen. Die optimale Therapiedauer ist nicht bekannt.

Die initiale Therapieeinleitung sollte (fakultativ) mit einer intravenösen Kortikoidstoßtherapie mit 250–1.000 mg Methylprednisolon über 3–5 Tage mit anschließender Oralisierung auf 1 mg/kg KG erfolgen (mit einer Begrenzung der Maximaldosis auf 50–75 mg/Tag). Ergänzend als Induktionstherapie wird Cyclophosphamid (CYC), meist als intravenöse Pulstherapie 0,75 g/m² KOF

oder 15 mg/kg KG (Alter und Nierenfunktion sind zu beachten) mit einer Maximaldosis von 1.200 mg monatlich für 6 Monate (Salvarani, Brown et al. 2015) empfohlen. Das Behandlungskonzept wurde der erfolgreichen Behandlung ANCA-assoziiierter Vaskulitiden entlehnt. Zu beachten sind Nebenwirkungen wie Myelotoxizität, das erhöhte Risiko eines Urothelkarzinoms, Keimzellschädigung und Unfruchtbarkeit. Für die Kombination von Glukokortikoiden und Rituximab (RTX), Infliximab, MTX, MMF oder Azathioprin (AZA) ist die Datenlage limitiert. In Bezug auf die Kombination aus GC und RTX sind die Daten vielversprechend, aber noch unzureichend (Salvarani, Pipitone et al. 2008, Coronel-Restrepo, Bonilla-Abadia et al. 2013, De Boysson, Arquizan et al. 2013, Salvarani, Brown et al. 2014, Patel, Ross et al. 2018).

Während für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden die Nicht-Unterlegenheit von RTX gegenüber CYC in der Induktionstherapie gezeigt werden konnte (Stone, Merkel et al. 2010, Salvarani, Brown et al. 2015, Becker, Horn et al. 2017, Wallace, Miloslavsky et al. 2017), bleibt unklar, ob dieser Effekt auch bei der PACNS zu erwarten ist. Aufgrund der positiven Fallberichte kann auch bei der PACNS angesichts des guten Nebenwirkungsprofils und insbesondere auch bei Kontraindikationen für CYC alternativ RTX eingesetzt werden. Die Dosierung der Induktion beträgt entweder 1.000 mg an Tag 1 und 14 („Rheuma-Schema“) oder 375 mg/m² KOF i. v., Tage 0, 7, 14, 21 („ANCA-Vaskulitis-Schema“).

Im Anschluss an die/Überlappend mit der Induktionstherapie raten aufgrund des Nebenwirkungsprofils von CYC viele Autoren/Autorinnen zu einer Erhaltungstherapie mit AZA, MMF oder MTX (Birnbaum & Hellmann 2009), aber auch RTX findet in der Erhaltungstherapie Verwendung (Schuster, Ozga et al. 2019). Die Erfahrungen dazu sind allerdings gering und bei kleinen unkontrollierten Fallserien bleibt stets das Problem des Selektionsbias.

Die GC-Reduktion sollte unter einer remissionserhaltenden Therapie nach dem Schema der EULAR aus 2022 erfolgen, kann im Einzelfall jedoch hiervon abweichen.

Tabelle 5. EULAR-Empfehlungen zum Kortikoid-Taper bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden 2022

Weeks	Body weight (kg)		
	< 50	50–75	> 75
1*	50	60	75
2	25	30	40
3–4	20	25	30
5–6	15	20	25
7–8	12,5	15	20
9–10	10	12,5	15
11–12	7,5	10	12,5
13–14	6	7,5	10
15–18	5	5	7,5
19–52	5	5	5
> 52	Individual taper	Individual taper	Individual taper

*Der Einsatz von intravenösem Methylprednisolon in einer kumulativen Dosis von 1–3 g an den Tagen 1–3 bei Pat. mit schwerer aktiver Erkrankung (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Nierenbeteiligung mit einer dokumentierten geschätzten glomerulären Filtrationsrate $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und/oder diffuser alveolärer Blutung) sollte geprüft werden.

Tocilizumab wird off-label sowohl intravenös als auch subkutan analog zur Riesenzellarteriitis bei der PACNS versucht, wobei nur einzelne Erfahrungen vorliegen und der Einsatz trotz guter Verträglichkeit angesichts der geringen Erfahrungen und der Kosten refraktären Fällen vorbehalten sein sollte (Cabreira, Dias et al. 2022).

Das Behandlungsmonitoring erfolgt klinisch und mittels MRT, ggf. auch mittels Liquoruntersuchung und DSA. Pat. mit einer Erhaltungstherapie haben eine günstigere Langzeitprognose (de Boysson, Parienti et al. 2017).

Bei den entzündlichen Varianten der Amyloidangiopathie, insbesondere der ABRA, scheint die Prognose unter immunsuppressiver Therapie noch besser zu sein als bei der PACNS.

Entsprechend dem Expertenkonsens in der **ESO-Leitlinie zur PACNS 2023** (Pascarella, Antonenko et al. 2023) wird eine Monotherapie mit GC nur für klinisch mild betroffene Pat. empfohlen. Für die Mehrzahl der Fälle scheint eine kortikoidsparende Therapie aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Rezidivgefahr indiziert. Die Datenlage in Bezug auf die optimale Induktionstherapie additiv zu GC ist unzureichend, empfohlen werden Cyclophosphamid (CYC) oder Mycophenolatmofetil (MMF) in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere, unter Nutzen-Risiko-Abwägung ist MMF in der Erhaltungstherapie gegenüber CYC zu bevorzugen. In Bezug auf andere immunsuppressive Substanzen wird keine Empfehlung ausgesprochen. Ein Therapieauslassversuch kann nach 24 Monaten Rezidivfreiheit unter einer Erhaltungstherapie erwogen werden. Aufgrund des antithrombotischen und antiinflammatorischen Effekts von ASS wird die Thrombozytenfunktionshemmung bei MV/LV-PACNS additiv empfohlen. In Bezug auf intravenöse Thrombolyse und mechanische Thrombektomie wird in Ermangelung ausreichender Daten auf die Leitlinie zu Schlaganfall verwiesen, ein abweichendes Therapieverfahren bei PACNS wird in der Akutsituation nicht empfohlen.

2.1.3 Wichtige Differenzialdiagnosen der PACNS

Von der großen Anzahl der in **Tabelle 4** genannten Differenzialdiagnosen seien exemplarisch vier in der nachfolgenden Tabelle charakterisiert und drei wichtige zu unterscheidende Erkrankungsbilder detailliert im nachfolgenden Text dargestellt.

Tabelle 6. Differenzialdiagnose intrakranieller Vasopathien nach Schuster 2017

	ZNS-Vaskulitis (mittelgroße Gefäße)	Moyamoya-Angiopathie	Arteriosklerose	RCVS
Epidemiologie/ klinische Besonderheiten	ca. 40–50 Jahre	ca. 30–40 Jahre, w > m	vaskuläre Risikofaktoren/ Komorbiditäten	Anfang 40 Jahre, w > m, Donnerschlag-KS Triggerfaktoren!
MRT Parenchymbildgebung	variabel u. a. multiterritoriale, bilaterale Infarkte	ischämische (hämodynamische) > hämorrhagische Infarkte	Makroangiopathie Mikroangiopathie	SAB, ICB, PRES-like Läsionen, Grenzoneninfarkte
MRA/DSA	irreguläre (multiple) Gefäßveränderungen (distal > proximal)	uni-/bilaterale supraclinoide ACI-Stenosen mit Kollateralisierung	Stenosen an Gefäßverzweigungen	„sausage on a string“
MRT-Gefäßwanddarstellung	keine T2-Hyperintensität, konzentrische Wandverdickung mit KM-Aufnahme	keine T2-Hyperintensität, leichte konzentrische Wandverdickung, ohne/mit leichter KM- Aufnahme	juxtaluminale, heterogene T2- Hyperintensität, exzentrische Wandverdickung (outward remodeling), mit KM-Aufnahme der Gefäßwand	keine T2-Hyperintensität, homogene, konzentrische Wandverdickung ohne oder mit leichter KM-Aufnahme
Liquor	Zellzahl- oder Proteinerhöhung (65 % der Angiographie- gestützten MV/LV-PACNS; 75 % der Biopsie-gestützten SV-PACNS)	keine Liquorauffälligkeiten, insbesondere negativer VZV- Antikörperindex und negative oligoklonale Banden (DD VZV- Vaskulitis)	keine Liquorauffälligkeiten	formal Zellzahl < 10/μl, jedoch im Rahmen der Reizpleozytose Zellzahl bis zu 29/μl beschrieben, sonst keine Auffälligkeiten

Differenzialdiagnose reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS)

Beim RCVS handelt es sich um die häufigste Differenzialdiagnose zur PACNS (Singhal, Topcuoglu et al. 2016). Bis Calabrese 2007 den Begriff des RCVS prägte und damit eine neue Krankheitsentität schuf, wurde dieses Erkrankungsbild oft als Vaskulitis fehlgedeutet und unterschiedlich benannt (Call-Fleming-Syndrom, benigne Angiitis des ZNS, postpartale Angiopathie, Donnerschlagkopfschmerz mit reversiblen Vasospasmen, migränöse Vasospasmen, migränöse Angiitis oder drogeninduzierte zerebrale Arteriitis/Angiopathie) (Calabrese, Dodick et al. 2007).

Auch wenn epidemiologische Daten fehlen, ist davon auszugehen, dass das RCVS wesentlich häufiger ist als die PACNS (Singhal, Topcuoglu et al. 2016). Der Altersgipfel liegt um das 44. Lebensjahr, was sich nicht deutlich von der SV-PCN unterscheidet (de Boysson, Parienti et al. 2018). Frauen sind beim RCVS häufiger betroffen (de Boysson, Parienti et al. 2018).

De Boysson und Kollegen/Kolleginnen verglichen 110 Pat. mit SV-PCN mit 173 RCVS-Pat. (de Boysson, Parienti et al. 2018). Die Pat. mit RCVS waren überwiegend weiblich ($p < 0,0001$), hatten eine vorbekannte Migräne ($p < 0,0001$) und waren häufiger vasoaktiven Substanzen ausgesetzt ($p < 0,0001$) oder innerhalb der postpartalen Phase ($p = 0,002$) als Pat. mit PACNS. Kopfschmerzen, insbesondere Donnerschlagkopfschmerzen, traten bei RCVS häufiger auf (beide $p < 0,0001$). Der Donnerschlagkopfschmerz fehlte nur bei 6 % der Pat. mit RCVS und war hauptsächlich rezidivierend (87 %) und provoziert (77 %), meist durch Geschlechtsverkehr, Anstrengung oder Emotionen. Alle anderen neurologischen Symptome (motorische Defizite, epileptische Anfälle, kognitive Störungen oder Beeinträchtigung der Vigilanz, alle $p < 0,0001$) traten bei PACNS häufiger auf. Das CT oder MRT des Gehirns war bei allen Pat. mit PACNS und bei 31 % der Pat. mit RCVS abnormal ($p < 0,0001$). Akute ischämische Schlaganfälle traten bei PACNS häufiger auf als bei RCVS ($p < 0,0001$). Obwohl intrazerebrale Blutungen bei PACNS häufiger auftraten ($p = 0,006$), überwogen bei RCVS Subarachnoidalblutungen und vasogene Ödeme ($p = 0,04$ bzw. $p = 0,01$). Multiple kleine, im Marklager gelegene Infarkte, ausgedehnte Läsionen der weißen Substanz, tumorähnliche Läsionen oder multiple kontrastmittelaufnehmende Läsionen wurden nur bei der PACNS beobachtet.

Laborchemisch zeigen sich in der Regel keine wesentlichen Auffälligkeiten. Eine leichte Pleozytose und ein gering erhöhtes Gesamtprotein im Liquor sind möglich (Ducros, Boukobza et al. 2007, Singhal, Hajj-Ali et al. 2011). Dies erschwert die Unterscheidbarkeit zur Vaskulitis, zumal per definitionem die Zellzahl eigentlich unter $10/\mu\text{l}$ sein sollte (Calabrese, Dodick et al. 2007) und in Studien zum Teil höhere Zellzahlen im Sinne einer Reizpleozytose (im Akutstadium bis zu 29 Zellen pro Mikroliter) gefunden wurden (Kraayvanger, Berlit et al. 2018). Die initiale cCT-Untersuchung sollte als wichtigste Differenzialdiagnose eine subarachnoidale Blutung infolge eines rupturierten Aneurysmas ausschließen. Als Komplikation kann es durch ein RCVS zu zerebralen Blutungen (zumeist kortikale SABs, sulkale Blutung an der Konvexität, intrazerebrale Blutung) kommen, auch ischämische Infarkte (Wasserscheideninfarkte) und ein Overlap mit einem PRES (posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom) kommen vor, was MR-tomographisch oft erst im Verlauf abgebildet werden kann.

Mittels einer CT-, MR- oder besser einer konventionellen Angiographie können multiple Gefäßstenosierungen in verschiedenen Stromgebieten nachgewiesen werden, welche per

definitionem nach einem Zeitraum von maximal 12 Wochen nicht mehr nachweisbar sind. Somit wird die Diagnose letztlich nur retrospektiv nach normalisiertem angiographischem Bild gesichert.

Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung können die typischen rezidivierenden Donnerschlagkopfschmerzen beim RCVS hilfreich sein. Ein in der Differenzierung zwischen Vaskulitis und RCVS vielversprechendes radiologisches Verfahren stellt die Nimodipin-Gabe während der diagnostischen Angiographie dar (Elstner, Linn et al. 2009, Linn, Fesl et al. 2011, Strunk, Veltkamp et al. 2022). Vasospastische Stenosen beim RCVS lösen sich innerhalb von 60 Minuten auf, während man bei einer Vaskulitis nur die generelle Nimodipin-bedingte Dilatation aller Gefäßabschnitte erwartet (Linn, Fesl et al. 2011, Strunk, Veltkamp et al. 2022).

Tabelle 7. Vorgehen beim angiographischen Nimodipin-Test nach Strunk, Veltkamp et al. 2022

- Einführen einer 4-F-Schutzhülle in Seldinger-Technik über einen Zugang zur rechten Oberschenkelarterie in Lokalanästhesie
- diagnostische zerebrale Angiographie von den inneren Carotisarterien beidseits sowie von der Arteria vertebralis
- wenn in den Standardprojektionen verdächtige Kaliberunregelmäßigkeiten festgestellt werden, Aufnahme zusätzlicher Projektionen (z. B. 45° schräg)
- Belassen eines 4-F-Katheters (Tempo 4 F, VER 135°, Cordis Corporation, Miami Lakes, USA) in der inneren Carotis oder der Vertebralarterie auf der Seite der auffälligsten Kaliberunregelmäßigkeiten
- 3 mg (15 ml) Nimodipin (Nimotop®S, 10 mg/50 ml, BayerVital GmbH, Leverkusen, Deutschland) in 1.000 ml isotonischem NaCl auflösen
- Nimodipin mit einer Rate von 3 mg pro Stunde infundieren (über 3-Wege-Hahn)
- Bei bekannt niedrigem Blutdruck ist eine kontinuierliche Blutdrucküberwachung erforderlich.
- Aufnahmen in der gleichen Projektion nach 15, 30, 45 und 60 Minuten machen. Der Kopf des Patienten/der Patientin sollte fixiert werden, um eine konstante Projektion zu gewährleisten.
- Rückzug des Katheters und Kompression der Leiste

Von Ducros wurden diagnostische Kriterien formuliert (**Tabelle 8**):

Tabelle 8. Diagnosekriterien des RCVS

Diagnosekriterien des reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndroms (RCVS, nach Ducros 2012)	
▪	akute und schwere Kopfschmerzen (häufig donnerschlagartig)
▪	mit oder ohne fokal-neurologisches Defizit oder epileptische Anfälle
▪	monophasischer Verlauf ohne das Auftreten neuer Symptome mehr als einen Monat nach Symptombeginn
▪	Angiographisch können in indirekter (MRA, CTA) oder direkter (DSA) Technik segmentale Vasokonstriktionen zerebraler Arterien nachgewiesen werden.
▪	kein Nachweis einer aneurysmatischen SAB
▪	normaler oder annähernd normaler Liquorbefund (Proteinkonzentration < 100 mg/dl, Leukozyten < 10/μl)
▪	vollständige oder zumindest bedeutende Normalisierung des angiographischen Befunds nach 12 Wochen

Vergleicht man die wichtigsten Befunde des RCVS mit denen der PACNS, so sollte in der Zusammenschau eine Differenzierung möglich und somit eine Biopsie oder inadäquate Therapie vermeidbar sein (**Tabelle 11**) (Ducros, Boukobza et al. 2007). Zwei Scores, der RCVS₂-Score und der RCVS-TCH-Score, sind vorgeschlagen worden, um die Wahrscheinlichkeit eines RCVS bei Thunderclap-Kopfschmerzen zu determinieren (RCVS₂ score and diagnostic approach for reversible cerebral vasoconstriction syndrome) (Cho, Lee et al. 2021).

Tabelle 9. RCVS₂-Score nach Rocha, Topcuoglu et al. 2019

Variabel		
wiederholt oder einzelner Thunderclap Headache	Ja	5
	Nein	0
Stenose der intrakraniellen Abschnitte der Arteria carotis interna	Ja	-2
	Nein	0
vasoaktive Trigger	Ja	3
	Nein	0
Geschlecht	Frau	1
	Mann	0
Subarachnoidalblutung	Ja	1
	Nein	0
Summe		
≤ 2: negativ, 3–4: möglich, ≥ 5: wahrscheinliches RCVS		

Tabelle 10. Trigger für ein RCVS, modifiziert nach Krämer & Berlit 2011

Trigger für ein RCVS	
Schwangerschaft und Puerperium	frühes Puerperium, Spätschwangerschaft, Eklampsie, Präeklampsie, postpartale Eklampsie
medikamentös/drogeninduziert	Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Ergotamine, Methergin, Bromocriptin, Lisurid, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, Sumatriptane, Isomethepten, Kokain, Ecstasy, Amphetamine und ihre Derivate, Cannabis, LSD, Tacrolimus, Cyclophosphamid, Erythropoetin, intravenöse Immunglobuline, Erythrozytenkonzentrate
sonstige Assoziationen	Hyperkalzämie, Porphyrie, Phäochromocytom, bronchialer Karzinoide tumor, Schädel-Hirn-Traumata, spinale subdurale Hämatome, neurochirurgische Operationen
idiopathisch	keine Triggerfaktoren eruierbar assoziiert mit verschiedenen Kopfschmerzentitäten wie Migräne, primärem Thunderclap-Kopfschmerz, benignem Kopfschmerz bei körperlicher Aktivität

Tabelle 11. Differenzierung RCVS versus PACNS

Parameter	reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom	primäre Angiitis des ZNS
Geschlecht	weibliche Prädominanz	keine sichere Prädominanz
Symptombeginn	akut (Sekunden bis Minuten)	langsam schleichend
Kopfschmerzen	Donnerschlagkopfschmerz	dumpf-drückend, diffus
Labor	normal	normal
Liquor	ZZ < 10 pro Mikroliter	in 75 % bei bioptisch und in 65 % bei angiographisch gesicherter Diagnose pathologisch
MRT	häufig normal, aber selten <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wasserscheideninfarkte ▪ Subarachnoidalblutungen ▪ PRES 	in > 90 % pathologisch, aber unspezifische Veränderungen
Angiographie/MRA/CTA	multiple Stenosen in verschiedenen Gefäßterritorien Befund reversibel nach 12 Wochen	kann normal sein oder unifokal/multifokal Gefäßstenosen aufweisen kann dem Bild eines RCVS ähneln
Biopsie	nicht indiziert	erforderlich

Therapeutisch werden beim RCVS Calciumantagonisten (Nimodipin gemäß der Anwendung bei aneurysmatischer SAB) in absteigender Dosierung über 12 Wochen empfohlen. Die probatorische Gabe von GC ist zu vermeiden, da sie ein RCVS verschlechtern können (Singhal & Topcuoglu 2017). Eine angiographische Kontrolle nach 12 Wochen sichert die Diagnose bei Normalisierung der Kaliberänderungen. Eventuelle Trigger sollten vermieden werden.

Differenzialdiagnose Susac-Syndrom

Das Susac-Syndrom ist eine CD8+-T-Zellen-vermittelte Endotheliopathie des Gehirns, der Retina und des Innenohrs (Gross, Meyer et al. 2019). Charakteristisch für das Susac-Syndrom ist bei weiblicher Prädominanz die Symptomtrias aus Enzephalopathie, retinalen Astarterienverschlüssen und Hörverlust. Allerdings ist diese Trias zu Beginn der Erkrankung selten komplett vorhanden.

Kopfschmerzen können den übrigen Symptomen mehrere Monate vorausgehen (Rennebohm, Susac et al. 2010). MR-tomographisch sind runde Läsionen in der weißen Substanz – besonders charakteristisch zentral im Corpus callosum von schneeballartigem Aussehen gelegen – nachweisbar, eine Kontrastmittelanreicherung der Läsionen und der Meningen kommt insbesondere bei akuter Enzephalopathie vor (Susac, Murtagh et al. 2003). Am häufigsten wird dieser Befund als MS oder als PACNS fehlgedeutet. Liquordiagnostisch können eine milde, meist lymphozytäre Pleozytose (>20 Leukozyten/ μ l) und eine erhöhte Proteinkonzentration (bis 2 g/l) nachgewiesen werden (Susac, Egan et al. 2007), oligoklonale Banden sind nur in Ausnahmefällen positiv (Dorr, Krautwald et al. 2013). Die retinalen Astarterienverschlüsse sind oft klinisch stumm oder führen zu peripher gelegenen, oft flimmernden Skotomen. In der Fluoreszenzangiographie können die Verschlüsse und die Gefäßwandhyperfluoreszenz direkt nachgewiesen werden (Diagnosekriterium) (Kleffner, Dorr et al. 2016). Die Hörminderung ist durch plötzlichen, oft über Nacht auftretenden Hörverlust der mittleren und tiefen Frequenzen gekennzeichnet und geht oft mit Tinnitus und peripher-vestibulärem Schwindel einher.

Tabelle 12. Diagnosekriterien des Susac-Syndroms

Nachweis Organbeteiligungen	1. Gehirn	i) Symptome und klinische Befunde:	neue kognitive Störung und/oder Verhaltensänderung und/oder neue fokal neurologische Symptome und/oder neue Kopfschmerzen ¹
		ii) Bildgebung (kraniale MRT):	hyperintense, multifokale, runde kleine Läsionen, mindestens eine davon im Corpus callosum („snowball“) in T2 (oder FLAIR)-gewichteten Sequenzen ²
		Zum Nachweis der Gehirnbeteiligung müssen mindestens ein klinischer Befund und die typischen MRT-Befunde dokumentiert sein.	
	2. Retina	i) klinische Befunde und Symptome:	nicht zwingend erforderlich ³
		ii) ophthalmologische Untersuchung:	BRAO (<i>branch retinal artery occlusion</i>) oder AWH in der Fluoreszenzangiographie oder Befunde einer Retinalastarterienischämie in Funduskopie oder OCT
		Zum Nachweis der retinalen Beteiligung muss mindestens eine BRAO oder AWH oder eine Retinalastarterienischämie in Funduskopie oder OCT dokumentiert sein.	
	3. Innenohr	i) Symptome und klinische Befunde:	neuer Tinnitus und/oder Hörminderung und/oder peripherer Schwindel
		ii) Untersuchung Innenohrfunktion:	Hörminderung muss durch Audiogramm nachgewiesen werden ⁴ ; vestibulärer Schwindel muss durch spezifische Diagnostik nachgewiesen werden ⁵ .
		Zum Nachweis der vestibulocochleären Beteiligung muss mindestens ein klinischer Befund vorhanden und eine Hörminderung oder peripher-vestibulärer Schwindel durch entsprechende Diagnostik nachgewiesen sein.	
Diagnosesicherheit	I. Definitives Susac-Syndrom:	Jedes Kriterium (1; 2; 3) mit Unterkriterium (i; ii) muss erfüllt sein.	
	II. Wahrscheinliches Susac-Syndrom:	Inkomplette Trias, nur zwei der Kriterien 1.–3. sind erfüllt ⁶ .	
	III. Pat., bei denen Susac-Syndrom nicht die wahrscheinlichste Diagnose ist („mögliches“ Susac-Syndrom):	Bei jedem anderen/jeder anderen Patienten/Patientin mit einigen der klinischen und/oder paraklinischen Befunde der Trias, die aber nicht I. oder II. erfüllen, sollte das Susac-Syndrom in die Differenzialdiagnose aufgenommen werden, aber nicht als wahrscheinlichste Diagnose betrachtet werden.	

¹ Kopfschmerzen können als Symptom der Gehirnbeteiligung betrachtet werden, wenn sie neu sind und den anderen Symptomen nicht mehr als sechs Monate vorausgehen. Die Kopfschmerzen müssen als migräneartig oder drückend beschrieben werden, nicht als trigemino-autonome Kopfschmerzen.

² MRT-T1-Läsionen können nur die Diagnose unterstützen, wenn sie

- gut abgrenzbar und hypointens,
- die graue Substanz betreffend und
- Gadolinium-aufnehmend

sind. Leptomeningeale Kontrastmittelaufnahmen unterstützen die Diagnose ebenfalls. Klinische Zeichen einer zerebralen Beteiligung ohne typische Läsionen im MRT oder MRT-Läsionen ohne klinische Befunde einer zerebralen Beteiligung reichen nicht für die definitive Diagnose aus.

³ Klinische Befunde und Symptome sind nicht erforderlich, da die BRAO asymptomatisch sein können.

⁴ Überwiegend „sensorineurale Hörminderung“, häufig niedrige oder mittlere Frequenzen betreffend oder pantonal

⁵ Kalorische Testung des Vestibularorgans und vestibulär evozierte myogene Potenziale

⁶ Beispiel: Patient/Patientin mit Kopfschmerzen, Parästhesien der Arme, „snowball lesions“ des Corpus callosum in der MRT, Tinnitus und Hörminderung im Audiogramm, aber ohne BRAO, und Ausschluss anderer Erkrankungen. Bei diesen Pat. sollte die Diagnose Susac-Syndrom als wahrscheinlich betrachtet werden und sie sollten regelmäßig und gründlich nachuntersucht werden. Die Therapie sollte der des definitiven Susac-Syndroms entsprechen.

Abkürzungen: AWH: arterielle Wandhyperfluoreszenz; BRAO: branch retinal artery occlusion; FLAIR: fluid attenuated inversion recovery; Gd: Gadolinium; MRT: Magnetresonanztomographie; OCT = Optische Kohärenztomographie

Die empirische Therapie beinhaltet im Akutstadium die Gabe hoch dosierter GC, Plasmapherese und intravenöse Immunglobuline (IVIG). Zur Rezidivprophylaxe werden orale GC langsam reduziert. Viele Pat. bleiben hierunter nicht rezidivfrei und erleiden während des Abdosierens eine weitere Episode, sodass der Einsatz verschiedener Immuntherapeutika empfohlen wird: *IVIG, CYC, AZA, RTX, Natalizumab, Infliximab* (Rennebohm & Susac 2007, Rennebohm, Susac et al. 2010, Kleffner, Duning et al. 2012, Dorr, Ringelstein et al. 2014, Kleffner, Dorr et al. 2016).

Differenzialdiagnose Moyamoya-Angiopathie (MMA)

Die Moyamoya-Erkrankung ist eine nicht inflammatorische Arteriopathie mit progredienten Stenosierungen der distalen Arteria carotis interna und der proximalen intrazerebralen Arterien mit einem umfangreichen Netzwerk aus Kollateralgefäßen, welche bildmorphologisch als „Rauch“ (japanisch Moyamoya) imponieren (Research Committee on the Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis et al. 2012). Die Erkrankung ist in Japan und Korea bekannt, bei Europäern/Europäerinnen jedoch in der Vergangenheit mit hoher Fehldiagnooserate und Dunkelziffer behaftet (Graf, Schwitalla et al. 2019). Während in der Vergangenheit nur bilaterale Erkrankungen als Vollbild der Moyamoya-Angiopathie galten, schließen die japanischen Diagnosekriterien seit 2021 auch unilaterale Formen als Moyamoya-Angiopathie ein (Kuroda, Fujimura et al. 2022). Eine Progression von unilateral zu bilateral ist bei 17 % der ursprünglich unilateralen europäischen Pat. beschrieben (Strunk, Diehl et al. 2023). Neben der idiopathischen Moyamoya-Erkrankung kann das sogenannte Moyamoya-Syndrom bei Zustand nach Meningitis, bei Neurofibromatose Typ 1, Trisomie 21, Atherosklerose oder Marfan-Syndrom oder fibromuskulärer Dysplasie, um nur einige zu nennen, vorkommen (Guey, Tournier-Lasserre et al. 2015, Bersano, Guey et al. 2016). Zunehmend bestätigt sich die Relevanz der genetischen Prädisposition, sodass die alte Aufteilung in idiopathische Erkrankung und sekundäres Syndrom in den Hintergrund rückt und von Moyamoya-Angiopathie gesprochen wird. Bei ostasiatischen Pat. ist die Founder-Genvariante p.R4810K des RNF-213-Gens

beschrieben (Liu, Morito et al. 2011) und auch bei europäischen Pat. wird eine genetische Triggerung angenommen (Guey, Grangeon et al. 2017, Guey, Kraemer et al. 2017). Symptomatisch werden europäische Pat. mit transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Schlaganfällen, charakteristischerweise handelt es sich dabei um Grenzzoneninfarkte. Darüber hinaus treten Kopfschmerzen, Anfälle und Bewegungsstörungen und, bei Europäern/Europäerinnen wahrscheinlich seltener als bei Ostasiaten/Ostasiatinnen, Hirnblutungen auf (Kraemer, Schwitalla et al. 2019). Im Gegensatz zur PACNS zeigen sich MR-tomographisch keine mikroangiopathischen Veränderungen, jedoch kann auch die hochauflösende, kontrastmittelverstärkte, flusskompensierte und fettgesättigte MRT-Aufnahme der Gefäßwand (*black blood imaging*) Kontrastmittelaufnahmen zeigen, was Anlass zur Fehldeutung als Vaskulitis geben kann (Patzig, Forbrig et al. 2023, Tagawa, Fushimi et al. 2023). Angiographisch imponieren Stenosierungen in o. g. Lokalisationen, welche bei der PACNS nicht so lokalisiert vorkommen. Ähnliche Prädilektionsstellen wie die Moyamoya-Angiopathie zeigt allerdings die anders behandelbare, VZV-getriggerte Vaskulitis (Kraemer, Strunk et al. 2022), diese allerdings ohne Kollateralnetze, was wiederum im Suzuki-Stadium 1 auch bei der Moyamoya-Angiopathie möglich ist. Liquordiagnostisch ist ein Normalbefund zu erwarten (Kramer & Berlit 2010). Therapeutisch sind immunsuppressive Substanzen nicht indiziert, eine direkte oder indirekte Revascularisations-Operation ist die Methode der Wahl, falls eine deutliche hämodynamische Kompromittierung zu detektieren ist (Smith & Scott 2012, Kim, Kwon et al. 2018). Außerdem ist eine Thrombozytenantiaggregation bei europäischen Pat. angesichts des embolischen Infarkttrisikos sinnvoll, falls bisher keine Hirnblutungen auftraten (Pompsch, Veltkamp et al. 2022). Eine Antikoagulation ist bei Blutungsrisiko nicht zu empfehlen. Ebenso ist wegen des Reperfusionisblutungsrisikos und des In-Stent-Stenose-Risikos von intrakraniellen Stent-Behandlungen abzuraten (Khan, Dodd et al. 2011). Im Jahre 2023 wurden von der European Stroke Organisation Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Moyamoya-Angiopathie veröffentlicht, wobei aufgrund der limitierten Datenlage fast ausschließlich Expertenempfehlungen möglich waren (Bersano, Khan et al. 2023). Die einzige evidenzbasierte Empfehlung der ESO-Leitlinien zur Bypass-OP bei hämorrhagischer Moyamoya-Angiopathie bei hämodynamischer Beeinträchtigung und choroidalen Kollateralen fußt auf ostasiatischen Daten und ist nicht sicher auf Europäer/Europäerinnen zu übertragen (Kraemer, Vajkoczy et al. 2023). Auszugsweise seien hier die ESO-Empfehlungen zitiert:

Tabelle 13. ESO-Empfehlungen zur Moyamoya-Angiopathie (MMA) gemäß Bersano, Khan et al. 2023

PICO-Frage	Expertenempfehlung
PICO 1: Verbessert bei Pat. mit MMA die hämodynamische Beurteilung (durch CT, MRI, SPECT, PET und Ultraschall) im Vergleich zu keiner hämodynamischen Untersuchung die Identifizierung von Pat. mit höherem Risiko für ungünstigen Outcome?	<p>Für alle Pat. mit MMA wird die Durchführung einer hämodynamischen Untersuchung während der diagnostischen Abklärung empfohlen. Bei Pat. mit asymptomatischer MMA und bei Pat., bei denen Symptome nicht eindeutig mit hämodynamischen Auslösern assoziiert sind, sollte eine hämodynamische Beurteilung durchgeführt werden, um die Hemisphären mit Schlaganfallrisiko zu identifizieren.</p> <p>Bei Pat. mit eindeutig hämodynamisch ausgelösten TIAs oder einem Schlaganfall in einem Hirnarteriengebiet sollten Perfusionsstudien in Betracht gezogen werden, um andere hämodynamisch beeinträchtigte, aber asymptomatische Hirnareale zu identifizieren.</p>

PICO-Frage	Expertenempfehlung
	Bei allen Pat., bei denen eine zerebrale Perfusions-Beurteilung durchgeführt werden soll, empfehlen wir die Verwendung derjenigen Bildgebungsmethode, die im jeweiligen Zentrum am etabliertesten ist und verfügbar ist.
PICO 2	PICO 2 beschäftigt sich mit der Diagnostik einer Posteriorstenose, die bei der Routinediagnostik mit MRA und Angiographie sowieso abgebildet wird; deshalb hier nicht separat berichtet.
PICO 3	PICO 3 beschäftigt sich mit dem Für oder Wider eines systematischen Screenings nach der Founder-Mutation RNF213 Arg 4810Lys und wird hier nicht berichtet, da für europäische Pat. kaukasischer Abstammung nicht relevant. Siehe Bersano et. al. 2023
PICO 4: Reduziert bei Pat. mit MMA eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer (jedes mögliche Schema) im Vergleich zu keiner Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer das Risiko eines ungünstigen klinischen Outcomes?	Bei Pat. mit nicht hämorrhagischer MMA wird eine Langzeittherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, um das Risiko von embolischen Schlaganfällen zu reduzieren, ohne dass es zu einer Zunahme hämorrhagischer Schlaganfälle kommt.
PICO 5: Reduziert bei Pat. mit MMA eine revaskularisierende Bypass-OP im Vergleich zu keiner Operation das Risiko eines ungünstigen klinischen Outcomes?	Bei erwachsenen MMA-Pat. mit ischämischen Symptomen wird empfohlen, eine Revaskularisierungsoperation in Betracht zu ziehen, wenn klinische Symptome und/oder bildgebende Marker für eine hämodynamische Beeinträchtigung sprechen. Bei erwachsenen asymptomatischen MMA-Pat. wird empfohlen, eine konservative Behandlung zu erwägen, außer bei Pat. mit sowohl zerebraler hämodynamischer Beeinträchtigung als auch stummen ischämischen Läsionen in der gleichen zerebralen Region. Bei symptomatischen und asymptomatischen erwachsenen MMA-Pat. wird empfohlen, dass die chirurgische Revaskularisation in einem Referenz-Zentrum und von einem Neurochirurgen/einer Neurochirurgin mit großer Erfahrung in chirurgischen Revaskularisationstechniken durchgeführt wird. (...)
PICO 6: Reduziert bei Pat. mit MMA eine direkte oder kombinierte Revaskularisationstechnik im Vergleich zur indirekten Revaskularisierung allein das Risiko eines ungünstigen klinischen Outcomes?	Bei erwachsenen MMA-Pat. wird eine direkte/kombinierte Revaskularisierung empfohlen anstelle von indirekten Strategien zur Verringerung des Schlaganfallrisikos. (...)
PICO 7: Reduziert bei Pat. mit MMA das Absetzen im Vergleich zur Fortführung der Thrombozytenaggregationshemmer während der revaskularisierenden Bypass-OP das Risiko eines ungünstigen klinischen Ergebnisses?	Für Pat. mit MMA wird die Fortsetzung der Thrombozytenaggregationsbehandlung als Monotherapie mit Aspirin während der Bypass-Operation als sicher angesehen. Im Falle eines präoperativen Absetzens der Thrombozytenaggregationshemmer wird die Wiederaufnahme der Thrombozytenaggregationshemmer abhängig von der postoperativen CT-Untersuchung 1–7 Tage nach der Operation empfohlen. Im Falle einer dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie (Aspirin + Clopidogrel

PICO-Frage	Expertenempfehlung
	<p>oder andere Thrombozytenaggregationshemmer) wird empfohlen, Clopidogrel oder den anderen zweiten Thrombozytenaggregationshemmer 7 Tage vor der Operation absetzen</p>
<p>PICO 8: Reduziert bei Pat. mit MMA die Einhaltung eines 6- oder 12-wöchigen Mindestabstands zwischen einem akuten zerebrovaskulären Ereignis bis zur Revaskularisationsoperation im Vergleich zu einer früheren und/oder sofortigen Operation das Risiko eines ungünstigen klinischen Ergebnisses?</p>	<p>Bei Pat. mit MMA wird empfohlen, 6–12 Wochen nach einem akuten zerebrovaskulären Ereignis abzuwarten, bevor eine revaskularisierende Operation durchgeführt wird, um die Rate an postoperativen Komplikationen zu reduzieren.</p> <p>Pat., die auf eine revaskularisierende OP warten, wird empfohlen, Triggerfaktoren wie Dehydratation, Fieber, Hyperventilation sowie arterielle Hypotension zu vermeiden.</p> <p>(...)</p>
<p>PICO 9: Verändert bei Pat. mit MMA, sowohl nach Operation als auch bei konservativer Behandlung, eine langfristige Nachuntersuchung mit Neuroimaging im Vergleich zu keiner Nachuntersuchung die klinische Vorgehensweise in Bezug auf die konservative oder neurochirurgische Behandlung?</p>	<p>Es wird vorgeschlagen, die Nachsorge mit Neuroimaging nicht nur auf die postoperative Beurteilung der neurochirurgischen Ergebnisse und Bypass-Offenheit zu beschränken, sondern auch eine Langzeitbeobachtung durchzuführen, um ein Fortschreiten der Angiopathie zu beurteilen.</p> <p>Bei Pat. mit anfänglich diagnostizierter unilateraler MMA sollten bildgebende Untersuchungen zur Früherkennung eines Fortschreitens der Erkrankung durchgeführt werden.</p> <p>Bei konservativ behandelten Pat. mit MMA (asymptomatische und symptomatische Pat. mit oder ohne hämodynamische Beeinträchtigung) sollten bildgebende Folgeuntersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>Bei Pat. mit MMA sollte die bildgebende Nachuntersuchung zumindest eine MRT mit MRA und eine hämodynamische Beurteilung (MR-Perfusion, PET, SPECT) beinhalten. In erfahrenen Händen kann ein transkranieller Duplexultraschall sinnvoll sein.</p> <p>Bei Pat. mit MMA sollte eine DSA bevorzugt dann erfolgen, wenn eine Veränderung des Vorbefunds vermutet wird und sich daraus eine therapeutische Entscheidung ergäbe oder wenn nicht invasive Techniken nicht schlüssig sind.</p> <p>(...)</p>

2.2 ZNS- und PNS-Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden

2.2.1 Definition und Klassifikation

Bei der Mehrzahl der systemischen Vaskulitiden handelt es sich um immunologisch bedingte Entzündungen der Gefäßwand, wobei in der Auslösung Autoantikörper, zirkulierende Immunkomplexe und zellvermittelte Immunprozesse eine Rolle spielen. Eine Miteinbeziehung des zentralen Nervensystems (ZNS) führt zu Kopfschmerzen, multifokalen Symptomen und Enzephalopathie. Die Beteiligung des peripheren Nervensystems (PNS) zeigt sich oft unter dem Bild der asymmetrischen schmerzhaften Mononeuritis multiplex. Die Diagnose stützt sich auf das klinische Verteilungsmuster, Laborbefunde sowie den bioptischen Nachweis der Gefäßwandentzündung.

Eine Übersicht über die verschiedenen Vaskulitiden unter Berücksichtigung der Größe betroffener Gefäße, histologischer Charakteristika und vermuteter pathogenetischer Mechanismen gibt **Tabelle 14**.

Tabelle 14. Einteilung der systemischen Vaskulitiden

Gefäßgrößen	
groß	Riesenzellarteriitis (RZA) Takayasu-Arteriitis (TAK)
mittel	Polyarteriitis nodosa (PAN) Kawasaki-Erkrankung (KD)
klein (mit ANCA)	Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) mikroskopische Polyangiitis (MPA) eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)
klein (mit Immunkomplexen)	kryoglobulinämische Vaskulitis (CV) Behçet-Syndrom (BD) Kollagenosen (SLE, MCTD, SS)

Differenzialdiagnostisch muss insbesondere bei den Kleingefäßvaskulitiden an das Auftreten im Rahmen von Infektionen (Retrovirus-assoziiert, bei chronischen Hepatitiden mit oder ohne Kryoglobulinämie und postinfektiös bei Borreliose, VZV, SARS-CoV-2 oder Zytomegalie gedacht werden. Angiitiden kommen auch im Rahmen lymphoproliferativer Erkrankungen oder paraneoplastisch bei Karzinomen vor. Wichtig ist es, an die Möglichkeit einer medikamenten- oder drogeninduzierten Vaskulopathie (insbesondere eines RCVS) als Differenzialdiagnose (Penicillamin, Propylthiouracil, Tacrolimus, Amphetamin, Heroin und Kokain) zu denken (Calabrese, Dodick et al. 2007, Treadwell & Robinson 2007).

Typische Warnsymptome sind subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Abgeschlagenheit, vor allem, wenn diese Symptome im Rahmen eines rheumatischen

Beschwerdekomplexes auftreten. Es gibt eine Reihe von systemischen Symptomen, die besonders verdächtig auf Vaskulitiden sind. Hierzu zählen ein blutiger Schnupfen, Deformierungen der Nase (Sattelnase), das rote Auge (Episkleritis und Uveitis), Proteinurie, Ödeme, Oligurie und neu aufgetretene arterielle Hypertonie als Hinweis auf eine Nierenbeteiligung, obstruktive Lungensymptome als Hinweis auf ein Asthma bronchiale sowie Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsorgane (palpable Purpura, Erythema nodosum, Nagelfalznekrosen, Ulzerationen, Raynaud-Symptomatik).

2.2.2 Diagnostik

Wenn sich bei der Kombination von neurologischen und systemischen Symptomen der begründete klinische Verdacht auf eine Vaskulitis ergibt, muss vor Einleiten einer immunsuppressiven Therapie – hierzu zählt auch die Gabe von GC! – die Diagnose eingegrenzt werden. Dabei ist in aller Regel in Zusammenarbeit mit einem Rheumatologen/einer Rheumatologin oder idealerweise einem interdisziplinären Zentrum mit Vaskulitisexpertise eine breite organbezogene und immunologische Diagnostik erforderlich.

Laborchemisch finden sich typischerweise eine Erhöhung der Akute-Phase-Proteine ESR und CRP, ein Komplementverbrauch (bei Immunkomplexvaskulitiden), eine Leuko- und Thrombozytose sowie eine hypochrome Anämie. Neben der erweiterten Laborroutine mit Bestimmung der Komplementfaktoren und Immunglobuline ist die Analyse organbezogener Laborbefunde erforderlich. So kommt der differenzierten Untersuchung des Urins große Bedeutung zu. Dabei gibt die mikroskopische Urinsedimentuntersuchung mit Nachweis von dysmorph veränderten Erythrozyten (sogenannten Akanthozyten) oder Erythrozytenzylindern starke Hinweise auf eine glomeruläre Nierenbeteiligung und kann auch im Verlauf der Erkrankung als Aktivitätsmarker gewertet werden. In Kombination mit der Mikroproteindifferenzierung und Quantifizierung wird dann die Indikation zur Nierenbiopsie gestellt, die nicht nur die Organbeteiligung sichern, sondern auch die Diagnose der Vaskulitisform stellen kann.

Stets gehört zur Labordiagnostik bei vermuteter neurologischer Beteiligung die genaue Liquoranalyse, welche auch die isoelektrische Fokussierung zum Nachweis oligoklonaler Banden umfassen sollte.

Wenn die Basisdiagnostik mit einer Vaskulitis vereinbar ist, sollte in Abhängigkeit vom klinischen Befund gezielt weiter untersucht werden: Besteht der Verdacht auf eine PAN, ist die Hepatitis-Serologie erforderlich, da in bis zu 60 % eine Hepatitis B oder C vorliegt. Bei Verdacht auf andere systemische Vaskulitiden sollte stets die Suche nach Antikörpern gegen das Zytoplasma neutrophiler Leukozyten erfolgen (ANCA). Dabei ist die gemeinsame Testung auf Proteinase 3 (PR3)- und Myeloperoxidase (MPO)-ANCA mittels hochwertiger antigenspezifischer Immunassays das primäre serologische Verfahren; der indirekte Immunfluoreszenztest (IFT) sollte nicht mehr verwendet werden (Broeders, Goletti et al. 2019, Moiseev, Bossuyt et al. 2020), wobei die EGPA und die mikroskopische Polyangiitis (MPA) mit p-ANCA (anti-MPO-ANCA) und die GPA mit c-ANCA (anti-PR3-ANCA) einhergehen.

Legt der klinische Befund die Verdachtsdiagnose einer Kollagenose mit oder ohne sekundäre Vaskulitis nahe, sollte als Suchtest nach antinukleären Antikörpern (ANA) gefahndet werden. Da positive ANAs in einer Konzentration von 1 : 160 zu 5 % in der Normalbevölkerung vorkommen, während die Prävalenz der ANA-assoziierten Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung nur bei 1 % liegt (Satoh, Chan et al. 2012), ist die Berücksichtigung einer moderaten bis hohen Prätest-Wahrscheinlichkeit essenziell. In der „*Choosing Wisely Campaign*“ Kanadas wird unter dem Kapitel „*Nine Tests and Treatments to Question in Rheumatology*“ in Punkt 1 empfohlen, ANA nur bei spezifischen Zeichen eines SLE oder einer anderen Bindegewebserkrankung zu bestimmen (<https://choosingwiselycanada.org/recommendation/rheumatology/>).

Erhöhte ANA-Titer finden sich bei nahezu allen Kollagenosen, vereinzelt aber auch bei andersartigen entzündlichen Erkrankungen. Dieser Parameter ist sehr sensitiv, aber nur wenig spezifisch. Andererseits ist eine aktive Kollagenose bei regelrechtem ANA-Titer sehr unwahrscheinlich. Wenn die ANA hochtitrig positiv sind, erfolgt die ANA-Differenzierung unter Berücksichtigung der klinischen Symptome:

Legen Fotosensibilität (Schmetterlingserythem) und Polyserositis den Verdacht auf einen systemischen Lupus erythematoses (SLE) nahe, sollte nach Doppelstrang-DNA-Antikörpern gefahndet werden. Sofern ein Sicca-Syndrom vorliegt (trockene Augen, trockener Mund), muss mittels Bestimmung von Anti-Ro (SS-A)- und Anti-La (SS-B)-Antikörpern nach einem Sjögren-Syndrom gesucht werden. Bei entsprechenden Hautveränderungen erlaubt der Nachweis von Anti-SCL70-Antikörpern die Untermuerung der Verdachtsdiagnose einer Sklerodermie; U1-RNP-Antikörper stützen die Diagnose einer Mixed connective tissue disease (MCTD; Sharp-Syndrom).

In der zerebralen Bildgebung ist die CT nicht aussagekräftig genug; im Falle eines Verdachts einer Vaskulitis ist die MRT, sinnvollerweise mit und ohne Kontrastmittel sowie mit Durchführung einer MR-Angiographie, indiziert. Standardmäßig werden diffusionsgewichtete (*diffusion weighted imaging*, DWI; *apparent diffusion coefficient*, ADC) Sequenzen erhoben. Bei Beteiligung der mittelgroßen Gefäße sollte eine Perfusionsbildgebung ergänzt werden. Gezielt werden eine MR-Spektroskopie bei unklaren Massenläsionen oder eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt.

2.2.3 Riesenzelleriitis (RZA, früher: Arteriitis temporalis)

In der Altersgruppe der über 50-Jährigen ist die Riesenzelleriitis (RZA) in Europa die häufigste idiopathische systemische Vaskulitis (Schirmer, Aries et al. 2020). Es existieren keine allgemein konsentierten Diagnosekriterien für die RZA. Das am weitesten verbreitete Nomenklatorsystem der Vaskulitiden basiert auf der internationalen *Chapel Hill Consensus Conference* (CHCC). Mit der Überarbeitung von 2012 wurden viele Eponyme durch Bezeichnungen ersetzt, die das pathophysiologische Verständnis der Erkrankung widerspiegeln (Jennette, Falk et al. 2013). So wurde der Begriff „Arteriitis temporalis“ verlassen, da die RZA nicht obligat dieses Gefäß betrifft und andersherum die A. temporalis auch nicht exklusiv nur bei der RZA betroffen ist, beispielsweise selten auch bei der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) (Lamprecht 2012, Bielsa 2015). Nach der CHCC 2012 und wie im Folgenden durch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie für die S2k-

Leitlinie zum Management der Großgefäßvaskulitiden übersetzt, ist die RZA eine „Arteritis, häufig granulomatös, meist Aorta und/oder ihre großen Äste betreffend, mit einer Prädilektion für die Äste der Carotiden und die Vertebralarterien. Betrifft häufig die Temporalarterie. Beginn meistens bei Patienten/Patientinnen, die älter als 50 Jahre sind und häufig assoziiert mit Polymyalgia rheumatica“ (Jennette, Falk et al. 2013, Schirmer, Aries et al. 2020).

Epidemiologie

Die Inzidenz der RZA in Deutschland liegt in der Altersgruppe der über 50-Jährigen bei 440/1 Mio. Einwohner/Einwohnerinnen pro Jahr (Herlyn, Buckert et al. 2014). Dabei liegt die Prävalenz der RZA in urbanen Regionen signifikant über der in ländlichen Regionen: Für Frauen über 50 Jahre in städtischen Regionen liegt das Risiko, an einer RZA zu erkranken, 4,7-fach über dem Risiko der ländlichen Bevölkerung, während die Risikodifferenz für Männer der gleichen Altersgruppe keine derartige Differenz aufweist. Die Ursache für diese Divergenz ist bislang ungeklärt (Reinhold-Keller, Zeidler et al. 2000). In Nordeuropa sind Frauen dreimal häufiger von der RZA betroffen als Männer. Über die Lebenszeit steigt das Risiko, an einer RZA zu erkranken, deutlich. Ab einem Alter von 50 Jahren steigt die Inzidenz stetig und erreicht einen Peak in der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen (Nordborg, Johansson et al. 2003, Gonzalez-Gay, Vazquez-Rodriguez et al. 2009). Eine RZA tritt jedoch nahezu ausschließlich ab dem 50. Lebensjahr auf. Die Lebenserwartung ist mit Ausnahme der Pat., die als Komplikation ein Aortenaneurysma, eine -dissektion oder -ruptur entwickeln, nicht bis kaum reduziert (Kermani, Warrington et al. 2013).

Prädilektionsstellen liegen im Bereich der Carotis-externa-Äste (A. temporalis, seltener A. occipitalis). In 30 % der Fälle sind die A. ophthalmica und Aa. ciliares posteriores, bei > 50 % der Aortenbogen und Aortenbogenäste befallen. Selten (< 1 %) sind intrakranielle Gefäße, Koronarien oder andere Organsysteme betroffen.

Klinisches Bild und neurologische Manifestationen

Leitsymptom der kranialen RZA-Form sind in über zwei Dritteln der Fälle neu aufgetretene, subakut oder teilweise akut einsetzende, anhaltende Kopfschmerzen von bohrend-stechender Qualität. Klassischerweise sind diese über den Schläfen lokalisiert, sie treten aber auch frontal, okzipital, unilateral oder generalisiert auf. Die Kopfschmerzen sind von starker Intensität, verstärken sich beim Husten und Kauen und sprechen kaum auf die Einnahme handelsüblicher Analgetika an (Pradeep & Smith 2018, Winkler & True 2018). Ein pathognomonisches Symptom ist die Claudicatio masticatoria (30 % der Fälle) (Gonzalez-Gay & Pina 2015). Beim Kauen fester Speisen kommt es zu zunehmenden oder neu auftretenden Schmerzen im Bereich der Schläfe oder dem schmerzlosen Gefühl einer „Kiefersperre“ (Kraemer, Metz et al. 2011), sodass beim Essen Pausen eingelegt werden müssen. Dieses Symptom ist ein typischer klinischer Hinweis auf eine Beteiligung der die Massetermuskulatur versorgenden Äste der A. carotis externa. Häufig wird eine Empfindlichkeit der Kopfhaut angegeben (Gonzalez-Gay, Barros et al. 2005). Den Kopfschmerzen gehen oft konstitutionelle Symptome voraus. Zu dieser „B-Symptomatik“ gehören Inappetenz, Gewichtsabnahme, subfebrile Temperaturen, Abgeschlagenheit und ein allgemeines Krankheitsgefühl (de Boysson, Liozon et al. 2019). Bei Pat. mit isolierter Aortitis kann Fieber das führende klinische Symptom darstellen.

Vorboten eines permanenten Visusverlustes und gleichzeitig Frühsymptom einer RZA können transiente monokuläre, sehr selten auch binokuläre Visusbeeinträchtigungen sein. Der plötzliche, schmerzlose und in der Regel irreversible Visusverlust ist eine gefürchtete Komplikation der RZA. Ursächlich ist hierfür in > 85 % der Fälle eine arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) infolge einer Okklusion der posterioren Ziliararterie mit konsekutiver Ischämie des Sehnervenkopfes (Gonzalez-Gay, Blanco et al. 1998, Schirmer, Aries et al. 2020). Ohne Therapieeinleitung erleiden 60 % der Pat. auch einen Visusverlust des anderen Auges (Aiello, Trautmann et al. 1993). Der Befall der Augenmuskulatur führt zu Augenbewegungsschmerz, Doppelbildern und einer Ptosis. Diese Symptome sind im Gegensatz zum Visusverlust unter Therapieeinleitung häufig reversibel (Haering, Holbro et al. 2014). Wesentlich seltener sind auch andere Hirnnerven betroffen.

In bis zu 60 % der Fälle treten die RZA und eine PMR assoziiert auf. Die PMR wird aufgrund des subklinischen Befalls großer Gefäße bei einem Teil der Pat. von einigen Autoren/Autorinnen als Minorvariante der RZA angesehen. Zu den diagnostischen Kriterien der PMR gehören subakut auftretende proximale Myalgien im Bereich der Schulter-, Becken- und Nackenmuskulatur, welche häufig symmetrisch sind, mit einer Morgensteifigkeit einhergehen und sich im Laufe des Tages bessern (Dejaco, Duftner et al. 2017). Begleitend bestehen häufig eine Antriebslosigkeit und eine Abgeschlagenheit, die mit einer Depression verwechselt werden können (Kraemer, Becker et al. 2022).

Schlaganfälle sind eine seltene Komplikation der RZA, die Inzidenz rangiert zwischen 1,5 bis 7,5 % (Nesher, Berkun et al. 2004, Gonzalez-Gay, Vazquez-Rodriguez et al. 2009, Salvarani, Della Bella et al. 2009). Die RZA weist die Besonderheit auf, dass der intrakranielle Gefäßbefall insgesamt selten (< 2 %) ist und hierbei häufiger das vertebro-basiläre Stromgebiet, speziell die Abschnitte V2, V3 und proximale V4, betroffen sind (Beuker, Wankner et al. 2021). Hinweisend auf eine arteriitische in Abgrenzung zu einer atherosklerotischen Stenose der A. vertebralis ist der Befall proximal des Abgangs der A. cerebelli posterior inferior sowie ein fließender Übergang von stenotischen Segmenten zu Abschnitten mit regulärem Gefäßlumen [„*Slope*-Zeichen“ im Ultraschallbild (Dasgupta, Smith et al. 2019)]. Atherosklerotische Stenosen weisen meist einen abrupteren Übergang auf (Soriano, Muratore et al. 2017, de Boysson, Liozon et al. 2019). Trotz immunsuppressiver Therapie erleiden circa ein Drittel der Pat. mit Hirninfarkt infolge einer RZA Rezidive und weisen ein hohes Risiko für einen progressiven Verlauf mit einem schlechtem Outcome und einer hohen Mortalität auf (Beuker, Wankner et al. 2021).

Der Befall von Aortenbogenästen (40–60%) führt zu einer Blutdruckseitendifferenz, abgeschwächten Handgelenkspulsen und einer Claudicatio-Symptomatik der Arme. Eine thorakale Aortitis kann mittels moderner bildgebender Verfahren (PET-CT, MRT) bei über 50 % der Pat. nachgewiesen werden und geht mit einer deutlich erhöhten Inzidenz von Aortenaneurysmen und -dissektionen einher. Haut, Niere, Lunge, Herz (Befall von Koronararterien) sind seltene Organmanifestationen.

Kardinalsymptome und typische Befunde einer Riesenzellerarteriitis (RZA), modifiziert nach Hellmich et al. 2020 und Schirmer et al. 2020 (Hellmich, Agueda et al. 2020, Schirmer, Aries et al. 2020):

- Alter (bei Erstmanifestation) ≥ 50 Jahre
- erhöhte serologische Entzündungsparameter (CRP/ESR)
- neuartige oder neu auftretende Kopfschmerzen, häufig temporal
- Veränderung der Temporalarterien (Druckdolenz, Verhärtung, Schwellung, abgeschwächter Puls)
- konstitutionelle Symptome (Gewichtsverlust, latentes Fieber, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß)
- Claudicatio masticatoria
- transiente oder permanente Sehstörungen (Amaurosis, Diplopie)
- Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut (z. B. Kämmeschmerzen)
- Pulsverlust/Blutdruckdifferenz der oberen Extremität

Diagnostik

Es existieren keine allgemein konsentierten Diagnosekriterien für die RZA. Eine Reevaluation der Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 an der Studienpopulation der DCVAS („Diagnosis and Classification of Vasculitis Study“) zeigte, dass die Sensitivität der Kriterien nicht ausreichend hoch ist (Seeliger, Sznajd et al. 2017). Die oben erwähnten nomenklatorischen und definitorischen Konsensuskriterien der Chapel-Hill-Konferenz von 2012 dienen als Grundlage für die Entwicklung von Klassifikationskriterien in Studien (Schirmer, Aries et al. 2020). Ein trennscharfer, akkurater Biomarker existiert bis dato nicht. Aus diesem Grund erfolgt die Diagnosestellung in Zusammenschau von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labor, bildgebenden Verfahren und ggf. ergänzender histopathologischer Untersuchung (Schirmer, Aries et al. 2020).

Die Diagnose einer RZA ist mit der Kombination typischer klinischer und laborchemischer Befunde und einer positiven Bildgebung gesichert. Sind diese Elemente negativ, wird die Diagnose einer RZA als unwahrscheinlich erachtet (Dejaco, Ramiro et al. 2018). Im Falle nur eines typischen Befundes (Bildgebung oder klinische Konstellation) sollte ein weiteres diagnostisches Verfahren, in Form einer weiteren Bildgebung oder einer Biopsie, ergänzt werden.

Im Folgenden sind die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2022 für die Klassifikation einer Vaskulitis als RZA aufgeführt. Hier ist zu bedenken, dass diese nicht für die Diagnosestellung im klinischen Alltag, sondern für wissenschaftliche Zwecke validiert worden sind.

Tabelle 15. ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der RZA von 2022 nach Ponte, Grayson et al. 2022

2022 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der RZA	
Voraussetzungen zur Anwendung der Klassifikationskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> Es muss bereits die Diagnose einer Vaskulitis der großen oder mittelgroßen Gefäße gestellt worden sein. Nur dann können diese Kriterien dafür eingesetzt werden, diese Vaskulitis als RZA zu klassifizieren. Differenzialdiagnosen, die zu Symptomen einer Vaskulitis führen können, sollten vor Anwendung dieser Kriterien ausgeschlossen werden. 	
Obligates Kriterium	
Alter \geq 50 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	
Zusätzliche klinische Kriterien	
Morgensteifigkeit im Schultergürtel	+2
plötzlicher Visusverlust	+3
Kiefer-/Kauschmerz (Claudicatio)	+2
neuartiger temporaler Kopfschmerz	+2
Kämmschmerzen/Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut	+2
auffälliger Untersuchungsbefund der Temporalarterien ¹	+2
Paraklinische Kriterien	
ESR \geq 50 mm/h oder CRP \geq 10 mg/l ²	+3
positive Temporalarterienbiopsie oder Halo-Zeichen in der Duplexsonographie der A. temporalis ³	+5
Entzündungszeichen beider Aa. axillares ⁴	+2
aortale Mehranreicherungen im FDG-PET ⁵	+2
Bildung eines Summenscores für die zutreffenden Items.	
Im Falle eines Scores \geq 6 kann die Vaskulitis als RZA klassifiziert werden.	
¹ fehlender/abgeschwächter Puls unter Palpation, Allodynie, Verhärtung, perlschnurartiges Aussehen	
² vor Therapieinitiierung	
³ Es existieren keine spezifischen histopathologischen Kriterien für die sichere Diagnosestellung einer Vaskulitis. Das Vorhandensein von Riesenzellen, Infiltration mononukleärer Leukozyten und Fragmentierung der Lamina elastica interna waren in der DCVAS-Studienkohorte mit der histopathologischen Diagnosestellung einer Vaskulitis assoziiert (Putman, Gribbons et al. 2022).	
⁴ Bilateraler Einbezug der Aa. axillares wird definiert als Auffälligkeiten des Gefäßlumens (Stenose, Verschluss, Aneurysma) in der Bildgebung (CT, MRT, Angiographie, Duplexsonographie, FDG-PET).	
⁵ eine Mehranreicherung der Gefäßwand über die Aorta descendens (thorakal und abdominal) im FDG-PET (definiert als höhere Glukoseanreicherung im Vergleich zur Leber)	
ACR American College of Rheumatology, EULAR European League Against Rheumatism, RZA Riesenzellarteriitis, ESR Erythrozytensedimentationsrate, mm Millimeter, h Stunde, CRP C-reaktives Protein, mg Milligramm, l Liter, A. Arteria, FDG-PET Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie, DCVAS Diagnosis and Classification of Vasculitis Study	

Klinische Untersuchung und laborchemische Parameter

Klinisch können in der Palpation ein abgeschwächter Puls (Carotiden, A. brachialis, A. radialis, A. femoralis, Fußpulse) oder eine Blutdruckdifferenz der oberen Extremität auffallen. Darüber hinaus sollte auf ein Strömungsgeräusch über den großen arteriellen Gefäßen hin auskultiert werden. Beim Tasten der Temporalarterien sollte auf eine Druckdolenz, eine Schwellung oder Verhärtung und auskultatorisch auf ein abgeschwächtes Pulsgeräusch geachtet werden. Ein Herzgeräusch über der Aortenklappe kann auf ein Aortenaneurysma der Aorta ascendens mit sekundärer Dilatation der Aortenklappe hindeuten. Das CRP und die ESR (meist > 100 mm in der ersten Stunde, Werte < 50 mm kommen vor) sind bei Erstvorstellung meist erhöht (Gonzalez-Gay, Barros et al. 2005). In einer Studie wiesen nur 4 % der unbehandelten Pat. Normwerte für CRP und ESR auf (Kermani, Schmidt et al. 2012). Zudem bestehen häufig ein erhöhtes Fibrinogen, eine Thrombozytose und Hyperferritinämie. Durch die chronische Entzündung kann, vorausgesetzt, es besteht eine Latenz von im Schnitt 9 Wochen zwischen Symptombeginn und laborchemischer Untersuchung, eine mikrozytäre Anämie entstehen (Prior, Ranjbar et al. 2017, Kraemer, Becker et al. 2022). Das Procalcitonin, ein sensitiver Marker zur Detektion einer (bakteriellen) Infektion, kann auch bei autoimmunen Erkrankungen, insbesondere Vaskulitiden, erhöht sein. Dieser Parameter sollte in der Differenzialdiagnostik einer infektiösen Genese somit immer im Gesamtkontext interpretiert werden (Moosig, Csernok et al. 1998, Wu, Lee et al. 2012).

Diagnostisches Vorgehen und Einsatz bildgebender Verfahren

Die etablierte Bildgebungsmethode ist die farbkodierte Duplexsonographie der Aa. temporales mittels Linearschallköpfen mit > 15 MHz, die eine laterale und axiale Ortsauflösung von 0,1 mm aufweisen (Dejaco, Ramiro et al. 2018, Kraemer, Becker et al. 2022). Aufgrund des segmentalen Befalls sollten stets die Rami R. communis, R. frontalis und R. parietalis der Arteria temporalis mituntersucht werden (Germano, Monti et al. 2017, Terslev, Diamantopoulos et al. 2017). Leitbefund der RZA ist der Nachweis eines zirkulären echoarmen Wandödems, des sog. Halo-Zeichens, welches eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 96 % im Vergleich zu einer klinischen RZA-Diagnose aufweist (Dejaco, Ramiro et al. 2018). Es wurden verschiedene Scores vorgeschlagen, die über die (Verlaufs-)Quantifizierung der Intima-Mediadicke (IMT) die Diagnose und das Monitoring einer RZA ermöglichen sollen (van der Geest, Borg et al. 2020, Dejaco, Ponte et al. 2023, Dejaco, Ramiro et al. 2023). Außerhalb des Kontexts wissenschaftlicher Studien sind diese jedoch noch nicht ausreichend validiert. Da die Quantifizierung des Wandödems über die IMT in hohem Maße von der Erfahrung des Untersuchers/der Untersucherin sowie den Komorbiditäten (insb. atherosklerotischen Veränderungen) abhängig ist, wird diese Messung durch die EULAR 2023 nicht routinemäßig empfohlen (Dejaco, Ramiro et al. 2023). Longitudinale Ultraschalluntersuchungen zur Beurteilung der IMT unter Therapie sind jedoch sowohl in Remission als auch im Rezidiv ein wertvolles Element der Verlaufsbeurteilung in der Hand erfahrener Untersucher/Untersucherinnen. Da extrakraniell am häufigsten – häufig bilateral und in 50 % mit Stenosen assoziiert – die Aa. axillares und Aa. subclaviae betroffen sind, wird initial auch immer die Untersuchung der Aa. axillares empfohlen (Monti, Floris et al. 2018, Schirmer, Aries et al. 2020). Die Ergebnisse der TABUL-Studie konnten zeigen, dass die Sonographie im Vergleich zur Biopsie der Temporalarterie, jeweils zusammen mit der klinischen Beurteilung, eine vergleichbar hohe Sensitivität (93 % versus 91 %) und Spezifität (77 % vs. 81 %) aufweist.

aufwies (Luqmani, Lee et al. 2016). Aufgrund der oben genannten Abhängigkeit der Methode von der Erfahrung des Untersuchers/der Untersucherin sollte die Vorstellung der Pat. zur Erstdiagnosestellung in einem Vaskulitis-erfahrenen Zentrum erfolgen (Schirmer, Aries et al. 2020). Die Sensitivität wird hier auch stark durch die Initiierung der GC-Therapie beeinflusst. Das „Halo-Zeichen“ der A. temporalis kann unter Therapie zu 95 % innerhalb weniger Tage bis Monate verschwinden, was eine Abnahme der Sensitivität der Duplexsonographie auf 50 % bedingt (Luqmani, Lee et al. 2016). Auch unter Glukokortikoidtherapie kann jedoch der Nachweis charakteristischer Veränderungen erfolgen.

Die 18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose-PET-CT (18F-FDG-PET-CT) kann eine pathologische Mehrspeicherung im Bereich des Aortenbogens, der Aorta thoracalis und Aorta abdominalis sowie der supraaortalen Äste zeigen (Salvarani, Soriano et al. 2017). Die Methode ist daher vor allem zum Nachweis einer extratemporalen Manifestation der RZA geeignet, die über die sonographische Diagnostik nicht umfassend erkannt werden kann. In Metaanalysen beträgt die Sensitivität 80 bis 90 % und die Spezifität 89 bis 98 % (Slart, Writing et al. 2018), die 18F-FDG-PET-CT ist der MRT-Diagnostik hier deutlich überlegen. Ein Vorteil kann die Abklärung potenzieller Differenzialdiagnosen wie anderer entzündlicher Prozesse oder Malignome sein. Eine strahlenexpositionsärmere Alternative stellt die 18F-FDG-PET-MRT dar (Einspieler, Thurmel et al. 2015).

Mittels hochauflösender MRT können murale Entzündungszeichen wie Wandverdickungen $> 600 \mu\text{m}$ und Kontrastmittelaufnahme temporaler oder okzipitaler Arterien untersucherunabhängig dargestellt werden (Klink, Geiger et al. 2014). Die Sensitivität und die Spezifität der MRT in der Diagnose einer Arteriitis der Temporalarterie sind mit denen der Sonographie vergleichbar. Wie die farbkodierte Duplexsonographie ist die MRT ebenfalls von der Erfahrung des Befundenden und der Gerätequalität abhängig. Die Untersuchung ist sowohl mit 1,5- als auch mit 3-Tesla-Geräten möglich, wobei mit Letzteren genuin eine bessere Bildqualität erreicht wird (Schirmer, Aries et al. 2020). Eine MRT-Angiographie der Aorta und der aortennahen Gefäße ermöglicht die Erkennung von Stenosen, Aneurysmen und entzündlichen Veränderungen der Gefäßwand, insbesondere auch der A. vertebralis. Mittels der „black-blood“-Technik können zudem entzündete Abschnitte intrakranieller Arterien dargestellt werden. Bei diesem Untersuchungsverfahren muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwand nicht spezifisch ist, sondern auch beispielsweise bei der Moyamoya-Erkrankung, Dissektionen, Atherosklerose oder dem reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) auftritt (Mossa-Basha, Hwang et al. 2015, Kraemer, Becker et al. 2022).

Die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie empfiehlt in der Konstellation eines hohen klinischen Verdachts und negativer Bildgebung (inklusive Duplexsonographie) eine histopathologische Sicherung mittels Temporalarterienbiopsie in Lokalanästhesie (Schirmer, Aries et al. 2020). Aufgrund des meist diskontinuierlichen Gefäßbefalls der RZA („skip lesions“) wird eine Biopsatlänge von mindestens 1,0 cm und idealerweise von 1,5 cm empfohlen. Eine beidseitige Biopsie erhöht die Sensitivität nur gering (Schirmer, Aries et al. 2020, Kraemer, Becker et al. 2022). Die Untersuchung sollte innerhalb weniger Tage nach Beginn der GC-Therapie durchgeführt werden, da diese die entzündlichen Infiltrate der Gefäßwand reduziert und somit die Sensitivität nach ≥ 7 Tagen um circa ein Drittel reduziert ist (Luqmani, Lee et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2020,

Kraemer, Becker et al. 2022). Bis mindestens 4 Wochen nach Beginn der Therapie ist eine positive Histologie jedoch möglich (Jakobsson, Jacobsson et al. 2016). Die Temporalarterienbiopsie darf zeitlich bei klinischem und laborchemischem Verdacht nicht die Therapieeinleitung verzögern. Die OP ist nach Aufklärung über Blutungsrisiken unter ASS 100 mg möglich und sollte in Lokalanästhesie erfolgen. Gemäß den ACR-Kriterien ist die Vaskulitis der RZA histopathologisch durch eine vorwiegend mononukleäre Zellinfiltration oder eine granulomatöse Entzündung fusionierter Makrophagen (multinukleäre Riesenzellen), die jedoch nur in 50 % der Fälle nachweisbar sind, gekennzeichnet (Hunder, Bloch et al. 1990, Younger 2019). Zudem liegt eine überschießende Intimaproliferation mit konsekutiver Lumeneinengung bis hin zur Okklusion hin vor. Charakteristisch ist zudem eine transmurale Entzündung mit Akkumulation von T-Zellen und Makrophagen zwischen Lamina elastica interna und externa (Übergang Media zu Adventitia) (Schirmer, Aries et al. 2020, Kraemer, Becker et al. 2022). Die Sensitivität der Biopsie liegt aufgrund des segmentalen Befalls bei nur 39 %, die Spezifität bei 100 % (Luqmani, Lee et al. 2016).

Therapie

GC-Therapie

Bei der Therapieeinleitung sollte zwischen der RZA mit und der RZA ohne visuelle Symptome oder Gefäßkomplikationen unterschieden werden. Im Falle eines hohen klinischen Verdachts und des Vorliegens von Visusstörungen ist nach Infektausschluss die sofortige Einleitung einer GC-Therapie geboten, um das Erblindungsrisiko zu minimieren (Hocevar, Rotar et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2020). Auch bei Nichtvorliegen von Visusstörungen sollte die diagnostische Sicherung innerhalb kürzestmöglicher Zeit angestrebt werden. Durch die Behandlung in sog. *Fast-Track*-Sprechstunden, in denen innerhalb von 24 Stunden die Abklärung mittels Farbduplexsonographie und die Therapieeinleitung erfolgen, konnten das Erblindungsrisiko sowie die Dauer des stationären Aufenthalts signifikant reduziert werden (Patil, Williams et al. 2015, Diamantopoulos, Haugeberg et al. 2016).

Das ACR empfiehlt in seiner Leitlinie aus dem Jahr 2021 zum Management der RZA für Betroffene mit einer neu diagnostizierten RZA ohne kraniale und neurologische Manifestation eine hoch dosierte orale GC- und bei drohendem Visusverlust eine hoch dosierte intravenöse GC-Therapie (Maz, Chung et al. 2021). Diese Empfehlung ist jedoch mit einem niedrigen Level der Evidenzstärke versehen, da ein in hochwertigen Studien erbrachter Beleg für dieses Vorgehen fehlt. Retrospektive Analysen belegen dennoch eine hohe Effektivität hinsichtlich der Verhinderung eines Visusverlusts nach Initiierung der GC-Therapie (Aiello, Trautmann et al. 1993, Hayreh & Zimmerman 2003). In der ACR-Leitlinie wird keine eindeutige GC-Dosierung oder Therapiedauer genannt, Vergleichsstudien zwischen verschiedenen Dosierungen fehlen.

Der Effekt der GC-Therapie setzt innerhalb von Stunden bis Tagen an den oberflächlichen Arterien ein, während an der Aorta entzündliche Wandverdickungen über Monate, bei 50 % der Pat. auch unter klinischer Remission, persistieren können (Quinn, Dashora et al. 2021). Hochwertige Evidenz zum optimalen GC-Tapering liegt bis heute nicht vor.

Nach Remission unter der Anfangsdosis von 40–60 mg Prednisolonäquivalent/Tag sollte innerhalb von 2–4 Wochen die Tagesdosis zweiwöchentlich um 10 mg bis Erreichen von 40 mg/Tag reduziert werden. Unter der Voraussetzung des Fortbestehens klinischer Stabilität sollte das Tapering mit einer Reduktion von 5 mg Prednisolonäquivalent/Woche bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 20 mg fortgesetzt werden. Die weiteren Reduktionsschritte sollten zweiwöchentlich 2,5 mg bis zu einer Tagesdosis von 10 mg betragen. Ab dieser Dosierung sollte eine engmaschige Beobachtung der Krankheitsaktivität erfolgen. Unter Symptombefreiheit und Stabilität der laborchemischen Parameter sind individuell weitere 1-mg-Reduktionen bis zum Absetzen des Glukokortikoids möglich (Buttgereit, DeJaco et al. 2016, Stone, Tuckwell et al. 2017). Im Falle eines Rezidivs ist die Erhöhung auf die leztwirksame Dosis plus 10 mg Prednisolonäquivalent erforderlich. Sollten Visusssymptome vorliegen, ist ein intravenöser Methylprednisolonstoß indiziert. Tritt ein Rezidiv auf, sollte – auch aufgrund der Komplikationen einer Langzeitglukokortikoidtherapie – erneut die Gabe von TCZ evaluiert werden. Täglich alternierende GC-Gaben sollten nicht vorgenommen werden, da die Krankheitsaktivität hierunter schlechter kontrolliert ist (Hunder, Sheps et al. 1975, Regent & Mouthon 2022).

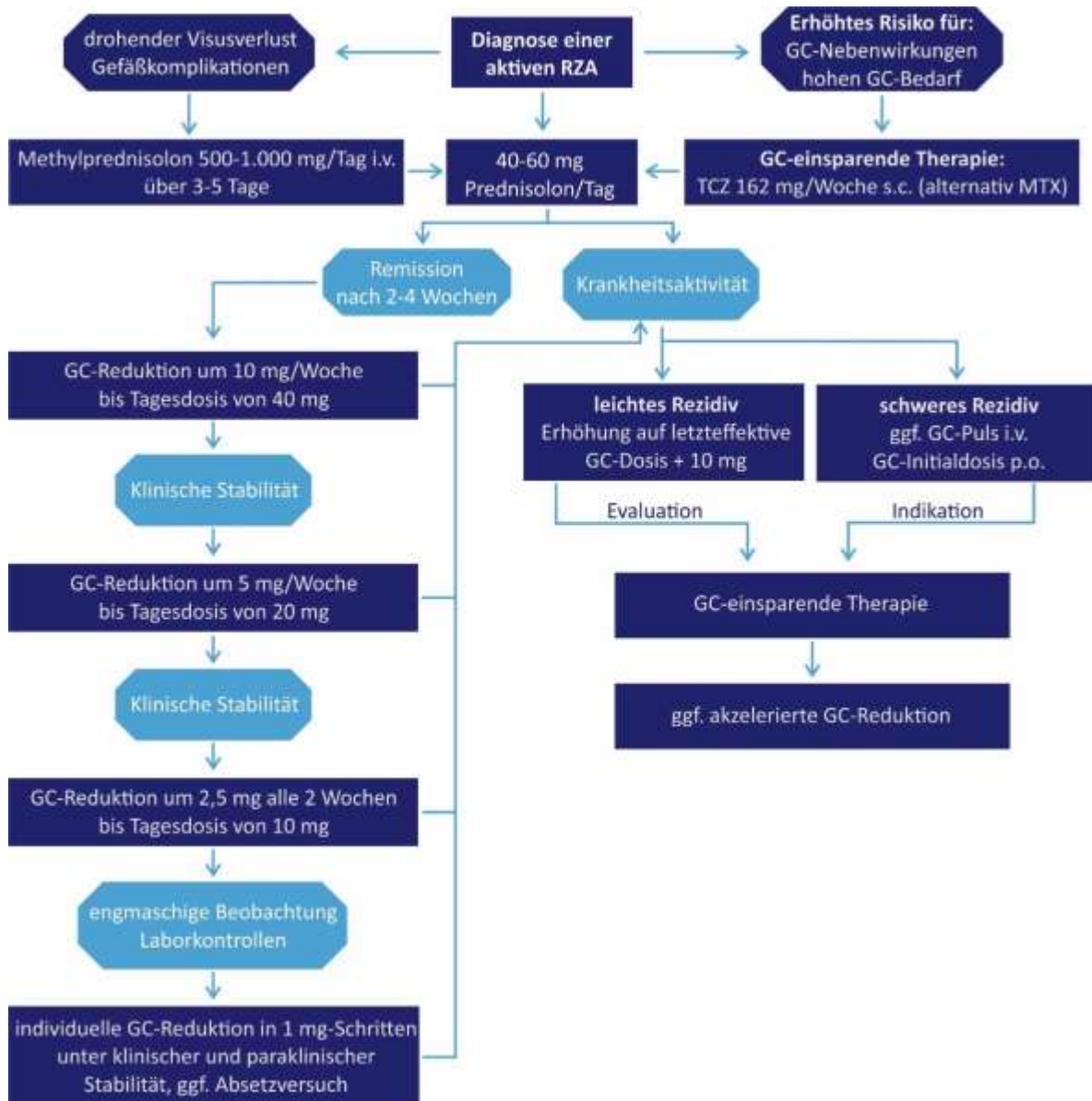


Abbildung 1. Therapiealgorithmus, angelehnt an die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie nach Schirmer, Aries et al. 2020. RZA Riesenzellarteriitis, GC Glukokortikoide, TCZ Tocilizumab, i.v. intravenös, s.c. subkutan, p.o. per os.

Ein Beispielreduktionsschema gemäß der *Giant Cell Arteriitis Actemra* (GiACTA)-Studie für einen Patienten/eine Patientin, der/die aufgrund einer aktiven RZA initial 60 mg Prednisolon (ohne GC-einsparende Therapie/TCZ) erhält und nach 2 Wochen eine vollständige Remission der Symptomatik erreicht hat, würde unter Fortbestehen klinischer Stabilität während des GC-Taperings wie folgt lauten (Stone, Tuckwell et al. 2017):

- Woche 2: 50 mg Prednisolon
- Woche 3: 40 mg Prednisolon
- Woche 4: 35 mg Prednisolon
- Woche 5: 30 mg Prednisolon
- Woche 6: 25 mg Prednisolon
- Woche 7: 20 mg Prednisolon
- Woche 8 + 9: 17,5 mg Prednisolon
- Woche 10 + 11: 15 mg Prednisolon
- Woche 12: 12,5 mg Prednisolon
- Woche 13–16: 10 mg Prednisolon
- Woche 17–20: 9 mg Prednisolon
- Woche 21–24: 8 mg Prednisolon
- Woche 25–28: 7 mg Prednisolon
- Woche 29–32: 6 mg Prednisolon
- Woche 33–36: 5 mg Prednisolon
- Woche 37–40: 4 mg Prednisolon
- Woche 41–44: 3 mg Prednisolon
- Woche 45–48: 2 mg Prednisolon
- Woche 49–52: 1 mg Prednisolon
- ab Woche 53: Prednisolon absetzen

Für Pat., die TCZ erhalten, kann ein akzeleriertes Reduktionsschema über 26 Wochen angewendet werden. Hier muss jedoch angemerkt werden, dass das Protokoll der GiACTA-Studie nicht auf die Untersuchung der optimalen GC-Dauer ausgelegt war. Hier würde ein Beispielschema für einen Patienten/eine Patientin mit einer aktiven RZA, der/die initial 60 mg Prednisolon plus TCZ/GC-einsparende Therapie erhält und nach 2 Wochen eine vollständige Remission der Symptomatik erreicht hat, unter Fortbestehen klinischer Stabilität während des GC-Taperings wie folgt lauten (Stone, Tuckwell et al. 2017):

- Woche 2: 50 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c.
- Woche 3: 40 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c.
- Woche 4: 35 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c.
- Woche 5: 30 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c.
- Woche 6: 25 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c.
- Woche 7: 20 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c.
- Woche 8: 15 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c.
- Woche 9 + 10: 12,5 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c./Woche
- Woche 11: 10 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c.
- Woche 12: 9 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c.
- Woche 13: 8 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c.
- Woche 14: 7 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c.
- Woche 15 + 16: 6 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c./Woche
- Woche 17 + 18: 5 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c./Woche
- Woche 19 + 20: 4 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c./Woche
- Woche 21 + 22: 3 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c./Woche
- Woche 23 + 24: 2 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c./Woche
- Woche 25 + 26: 1 mg Prednisolon + 1x 162 mg TCZ s. c./Woche
- ab Woche 27: Prednisolon absetzen

GC-einsparende Therapie

Eine steroidsparende Therapie sollte wegen des im Regelfall bestehenden hohen Risikos für Nebenwirkungen einer GC-Therapie sowie der Erforderlichkeit hoher GC-Dosierungen und hoher Krankheitsaktivität eingesetzt werden (Schirmer, Aries et al. 2020). Pat. mit einer RZA leiden häufig unter Komorbiditäten, die teilweise durch die GC-Therapie aggraviert oder auch erst induziert werden können. Hierzu zählen Infektionserkrankungen, kardiovaskuläre Ereignisse, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Gewichtszunahme, Glaukom, Katarakt und Nebennierenrindeninsuffizienz (Proven, Gabriel et al. 2003, Duru, van der Goes et al. 2013, Jamilloux, Liozon et al. 2013, Broder, Sarsour et al. 2016, Strehl, Bijlsma et al. 2016). Durch Prednisolondosierungen > 10 mg/Tag wird gemäß der *Task-Force der European League Against Rheumatism* (EULAR) langfristig das Komplikationsrisiko erhöht, Prednisolondosierungen ≤ 5 mg sind – ein bestehendes kardiovaskuläres Risiko ausgenommen – mit einem niedrigeren Risiko verbunden (Schirmer, Aries et al. 2020).

Ein guter prognostischer Parameter zur Abschätzung der Krankheitsaktivität bei Erstdiagnose ist bis dato nicht verfügbar. Gleichzeitig entwickeln 70 % der RZA-Pat. einen rezidivierenden Verlauf (Hachulla, Boivin et al. 2001, Alba, Garcia-Martinez et al. 2014), was mit einem erhöhten Bedarf an GC verbunden ist. Was genau ein Rezidiv charakterisiert, ist nicht einheitlich definiert. Hier wird teilweise der asymptotische Anstieg der laborchemischen Entzündungsaktivität, teilweise das Wiederauftreten von klinischer Symptomatik als Rezidiv gewertet. Zwar ist die Schnittbildgebung mittels 18F-FDG-PET-CT zur Abschätzung paraklinischer Krankheitsaktivität geeignet, wird aufgrund der Strahlenexposition jedoch nicht empfohlen (Grayson, Alehashemi et al. 2018, Schirmer, Aries et al. 2020). Ultraschall- sowie MRT- und CT-Angiographie-Diagnostik sollten zur Verlaufsbeurteilung sowie unter dem klinischen Verdacht eines Rezidivs bevorzugt angewendet werden.

Tocilizumab (TCZ)

Seit September 2017 ist Tocilizumab zur subkutanen Gabe in einer Dosierung von 162 mg einmal wöchentlich über ein Jahr als bislang einziges Medikament zur Therapie der RZA formal zugelassen (Stone, Tuckwell et al. 2017, Nepal, Putman et al. 2023). Vor einer Therapie mit TCZ müssen ein Screening auf eine latente Tuberkulose [indirekter Erregernachweis mittel Interferon- γ -Test (z. B. Quantiferon-Test) oder Tuberkulin-Hauttest (Mendel-Mantoux-Test), cave: falsch positive Befunde durch Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-Impfung oder direkter Erregernachweis durch entsprechendes Biomaterial], Hepatitis B [HBsAg (Hepatitis B *surface* Antigen) + Anti-HBc-Gesamt (Hepatitis B *core*, Gesamt: IgM + IgG), ggf. HBV-DNA] und C [Anti-HCV-Antikörper (IgM+ IgG), HCV-RNA] sowie die laborchemische Bestimmung von CRP, Blutbild, Leberwerten, Cholesterin und Kreatinin erfolgen. Vor Therapiebeginn sind die von der STIKO empfohlenen Standardimpfungen sowie die Immunisierung gegen Pneumokokken vorzunehmen. Schwere akute Infektionen stellen eine absolute Kontraindikation für eine Therapie mit TCZ dar. Intestinale Ulzerationen und eine Divertikulitis in der Anamnese sind relative Kontraindikationen (siehe Fachinformation: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_de.pdf).

Unter einer TCZ-Therapie muss beachtet werden, dass es durch die Hemmung der Akute-Phase-Protein-Synthese im Falle von Infektionen in der Regel nicht oder nur verzögert zu CRP-, Ferritin-Anstieg, Erhöhung der ESR oder Fieber kommt (Ljung, Smeds et al. 2012). Hier ist eine gute Patientenaufklärung und -schulung notwendig, damit im Falle von Infektionen rechtzeitig eine ärztliche Vorstellung erfolgt (Lang, Englbrecht et al. 2012). Der ausbleibende Anstieg der Akute-Phase-Proteine muss ebenfalls in der Rezidivdiagnostik beachtet werden, für welche hier die Anamnese und klinische Untersuchung sowie ggf. die ergänzenden bildgebenden Verfahren maßgeblich sind.

Methotrexat (MTX)

MTX ist formal nicht zur Therapie der RZA zugelassen. Als Off-label-Therapie ist es gemäß der S2k-Leitlinie eine alternative Option zur GC-sparenden Therapie (Schirmer, Aries et al. 2020). Die Dosierung sollte in Anlehnung an die rheumatoide Arthritis mit initial 15 mg p. o. einmal wöchentlich, welche in 2- bis 8-wöchentlichen Intervallen um 5 mg auf maximal 25 mg p. o. einmal wöchentlich erhöht werden kann, unter Substitution von Folsäure (5 mg, p. o. 24 Stunden nach MTX-Gabe) vorgenommen werden.

Drei randomisierte Studien, die MTX mit Placebo für die Behandlung von RZA-Pat. unter GC-Therapie verglichen haben, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen (Jover, Hernandez-Garcia et al. 2001, Spiera, Mitnick et al. 2001, Hoffman, Cid et al. 2002). Zu berücksichtigen ist hier, dass die in diesen Studien verwendete MTX-Dosierung mit 10–15 mg gering war. Eine Metaanalyse dieser Studien kam zu dem Ergebnis, dass MTX das Rezidivrisiko senkt und eine Einsparung von GC ermöglicht (Mahr, Jover et al. 2007). Aufgrund erheblicher Unterschiede in den Studienprotokollen und anderer methodischer Probleme wie beispielsweise der niedrigen MTX-Dosierungen und der kleinen Fallzahlen ist selbst ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von MTX und TCZ in der Therapie der RZA derzeit nicht möglich (Stone, Tuckwell et al. 2017).

Supportive Maßnahmen

Eine routinemäßige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien wird nicht empfohlen. Nach den ACR-Leitlinien kann eine thrombozytenfunktionshemmende Therapie mit ASS 100 mg im Falle des Vorliegens einer flussrelevanten zerebralen Gefäßstenose erfolgen. Eine Prävention zerebraler ischämischer Ereignisse durch ASS bei Pat. mit Carotis- oder Vertebralisstenosen ist bislang unklar. Statine werden nicht routinemäßig empfohlen, es sei denn, es besteht aufgrund des kardiovaskulären Risikos eine Indikation (Maz, Chung et al. 2021). Zudem ist insbesondere unter GC-Therapie eine Osteoporoseprophylaxe mit einer Vitamin-D3-Substitution (800 IE p. o./Tag, üblicherweise maximal 2.000 IE p. o./Tag oder als Bolusgabe nicht mehr als 20.000 IE/pro Woche) und additiver Calciumgabe, sofern die Zufuhr über die Ernährung nicht ausreichend ist (1.000 mg p. o./Tag), gemäß Empfehlungen des Dachverbands Osteologie (DVO) 2023 vorzunehmen.

Verlaufskontrollen

Regelmäßige klinische und laborchemische (ESR/CRP), ggf. auch duplexsonographische Verlaufsuntersuchungen durch ein Vaskulitis-erfahrenes Zentrum sollten nach Diagnosestellung im ersten Jahr alle 3 Monate, anschließend alle 3 bis 6 Monate und in stabiler Remission jährlich

erfolgen (Schirmer, Aries et al. 2020). Im Falle einer Medikation mit TCZ oder MTX sind die Kontrollen gemäß der Fachinformation (s. u.) zu berücksichtigen. Sollte bei Erstdiagnose ein struktureller Befund der extrakraniellen Gefäße (Stenose, Aneurysma) vorliegen, besteht unabhängig von der Krankheitsaktivität ein erhöhtes Risiko für einen Progress (Kermani, Diab et al. 2019). Bei diesen Pat. wird eine niederschwellige Kontrolle der Bildgebung empfohlen (Kraemer, Becker et al. 2022). Bei extrakraniell Befall zum Beispiel der A. axillaris kann das Risiko für spätere Komplikationen der Aorta nicht ausgeschlossen werden, eine Surveillance sollte abhängig von einer eventuellen initialen Ektasie der Aorta im Verlauf geplant werden. Ist eine Aortitis nachzuweisen, ist eine weitere Überwachung mittels MRT oder CT wegen des Risikos von Aortenaneurysmen und -dissektionen nach einem Jahr und im Verlauf nach individueller Entscheidung empfehlenswert (Marie, Proux et al. 2009, de Mornac, Agard et al. 2021, Espitia, Blonz et al. 2021).

Kontrollen gemäß Fachinformation für TCZ:

- Screening auf latente Tuberkulose vor Therapieinitiierung
- Blutbildkontrollen (insb. Neutrophile, Thrombozyten):
vor Therapie, 4–8 Wochen nach Therapiebeginn, dann 3-monatlich
- GPT (ALT)/GOT (AST), alkalische Phosphatase (AP), Gesamt-Bilirubin:
vor Therapie, alle 4–8 Wochen innerhalb der ersten 6 Therapiemonate, dann 3-monatlich
- Lipidstatus: vor Therapie, 4–8 Wochen nach Therapiebeginn
- Zeichen einer Infektion (vor, während und nach Therapie)
- Hinweise auf demyelinisierende ZNS-Erkrankungen
- neuartige abdominelle Symptome

MTX (Empfehlung für die RA):

- Blutbild (BB) inklusive Differenzial-BB, Kreatinin, GOT/GPT (ggf. plus AP, Bilirubin):
vor Therapie, alle 2–4 Wochen nach Therapiebeginn für 3 Monate oder nach Auffälligkeiten, dann alle 8–12 Wochen bis 6 Monate nach Therapiebeginn, schließlich alle 12 Wochen, wenn keine Indikation für häufigere Kontrollen
- Röntgen-Thorax: innerhalb des ersten Therapiejahrs
- Hepatitis-B- und -C-Serologie, Tuberkulose-Screening (im Falle eines erhöhten Expositionsrisikos)
- Leberbiopsie interdisziplinär evaluieren im Falle laborchemischer, persistierender (> 50 % der Tests auffällig innerhalb eines Jahres) und stark erhöhter Auffälligkeiten, klinischer Risikokonstellation (Alkoholabusus, Hepatitiden)

2.2.4 Takayasu-Arteriitis

Als Takayasu-Arteriitis (TAK) bezeichnet man eine Großgefäßvaskulitis, die primär die Aorta und ihre Abgangsgefäße (Aa. subclaviae beidseits, Truncus brachiocephalicus und A. carotis communis), die Pulmonalarterien und Koronargefäße betrifft. Pathophysiologisch bestehen mit einer in der Media der Gefäße lokalisierten granulomatösen Entzündung sowie mehrkernigen Riesenzellen Überlappungen zur Riesenzellerteriitis (Nasu 1982). Im Gegensatz zur RZA manifestiert sich die TAK jedoch überwiegend in der 2. und 3. Lebensdekade (Podgorska, Podgorski et al. 2019). Die weltweite Inzidenz liegt bei 1,11 pro eine Million Personenjahre, es besteht allerdings eine hohe geographische Variation mit höherer Inzidenz in Asien. Die TAK tritt bei Frauen sechsmal häufiger als bei Männern auf (Rutter, Bowley et al. 2021, Pugh, Karabayas et al. 2022). Eine genetische Prädisposition scheint zu bestehen (Chen, Luan et al. 2017, Renauer & Sawalha 2017) – zumindest liegt in Asien eine Assoziation mit HLA B*52 vor (Terao 2016).

Klinisches Bild

Die Erkrankung zeichnet sich durch einen subakuten Beginn und unspezifische Symptome aus, wodurch häufig eine hohe zeitliche Latenz zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung entsteht (Sreih, Cronin et al. 2021). Infolge der granulomatösen Entzündung der Gefäßwand kommt es zu strukturellen Veränderungen wie Lumeneinengung, Gefäßverschlüssen oder -dilatationen, welche ischämische Schmerzen der Extremitäten, Schwindelanfälle oder unspezifische konstitutionelle Symptome – insbesondere Gewichtsverlust, Fatigue und subfebrile Temperaturen – bedingen (Grayson, Ponte et al. 2022).

Der Befall der A. subclavia führt zu abgeschwächten oder nicht tastbaren Radialispulsen (*pulseless disease*) in meist asymmetrischer Ausprägung und zu ein- oder beidseitig reduziertem bis zu nicht messbarem Blutdruck an den oberen Extremitäten (Serra, Butrico et al. 2016). In 10–30 % liegt eine Carotidynie vor (Mason 2010). In über der Hälfte der Fälle entsteht infolge der Gefäßverengungen der renalen Arterien oder einer verminderten Elastizität der herznahen Gefäße eine (renovaskuläre) Hypertonie, die infolge der zuvor beschriebenen unreliablen Blutdruckmessungen besonderer diagnostischer Aufmerksamkeit bedarf (Hellmich, Agueda et al. 2020). Durch den Befall der Koronararterien und die Verlegung der koronararteriellen Ostien durch die granulomatöse Entzündung der Gefäßwand kann es zu Angina pectoris und Myokardinfarkten kommen.

Der Befall der A. carotis und der A. vertebralis in Form von Stenosen oder Dissektionen kann zu zahlreichen neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwindelanfällen, Synkopen, Sehstörungen, Schlaganfällen oder epileptischen Anfällen führen.

2022 sind die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für wissenschaftliche Zwecke zur Sicherstellung einer homogenen Studienpopulation aktualisiert worden. Sie sollten nicht als diagnostische Kriterien verwendet werden. Im Falle der Erfüllung absoluter Kriterien (Alter < 60 Jahre, bildgebender Nachweis einer Vaskulitis) wird aus klinischen und bildgebenden Kriterien ein Summenscore aus insgesamt 10 Items gebildet. Maximal kann eine Punktzahl von 22 erreicht werden, ein Wert von ≥ 5 ist für die Klassifikation einer TAK erforderlich. Mittels dieses Cut-off-Wertes wurden eine Sensitivität von 83,8 % und eine Spezifität von 99,2 % erreicht (Grayson, Ponte et al. 2022).

Im Falle folgender klinischer Kardinalsymptome soll an eine TAK gedacht werden, die Diagnosesicherung erfolgt über ergänzende bildgebende Befunde. Erhöhte laborchemische Entzündungsparameter können zwar diagnosestützend sein, deren Normalbefund sollte jedoch nicht von der Diagnose einer TAK ablenken.

Kardinalsymptome einer Takayasu-Arteriitis (TAK), modifiziert nach der S2k-Leitlinie zum Management der Großgefäßvaskulitiden (Schirmer, Aries et al. 2020):

- abgeschwächte/nicht palpable Pulse folgender Gefäße:
Carotiden, Aa. brachiales, Aa. radiales, Aa. ulnares; Aa. femorales, Aa. popliteae, Aa. tibialis posteriores, Aa. dorsalis pedis
- Strömungsgeräusche über Herz, Carotiden, Aa. subclaviae, Aa. axillares, Aorta abdominalis und Aa. femorales
- Blutdruckseitendifferenz
- Carotidynie
- konstitutionelle Symptome (Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen, Fatigue)

Diagnostik

Der radiologische Nachweis einer arteriellen Wandveränderung oder Lumeneinengung ist obligat für die Diagnosestellung einer TAK. Aufgrund der Strahlenbelastung wird die MRT- heutzutage der CT-Diagnostik vorgezogen. Die MRT ist wertvoll in der Beurteilung der Wandbeschaffenheit der Aorta, ihrer Abgänge und anderer großer Arterien. Sie sollte als Methode erster Wahl eingesetzt werden (Dejaco, Ramiro et al. 2018, Schirmer, Aries et al. 2020, Dejaco, Ramiro et al. 2023). Die MR-Angiographie kann durch Visualisierung des verengten Gefäßlumens oder eine Okklusion mit gleichzeitigem Nachweis einer Kontrastmittelanreicherung der Gefäßwand bei der Bestimmung der Krankheitsausdehnung unterstützen. Durch die Anwendung von Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenzen nach Gadolinium-Gabe lässt sich ein verzögertes Enhancement in der Wand der Aorta bei dieser Form der Großgefäßvaskulitis nachweisen (Desai, Stone et al. 2005). Die pathophysiologische und diagnostische Relevanz einer Wandverdickung oder Kontrastmittelanreicherung des arteriellen Gefäßlumens ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Die in der Vergangenheit als Goldstandard geltende konventionelle Katheterangiographie, die zwar eine genaue Darstellung des Lumens, jedoch nicht der Gefäßwand ermöglicht, spielt heute nur noch eine untergeordnete Rolle im non-invasiven, diagnostischen Bereich.

In der Positronenemissionstomographie (PET) in Kombination mit CT (PET-CT) oder MRT (PET-MRT) ist die Darstellung stoffwechselaktiver Gefäßsegmente in Kombination mit den klinischen Befunden ein zunehmend verwendetes diagnostisches Instrument (Quinn, Ahlman et al. 2018, Maz, Chung et al. 2021). Die publizierten Daten zur Korrelation des Tracer-Uptakes im PET mit der klinischen Krankheitsaktivität der TAK sind jedoch uneinheitlich (Arnaud, Haroche et al. 2009), sodass ein routinemäßiger Einsatz zum Follow-up noch nicht empfohlen werden kann. Im Allgemeinen stellen PET und die MRA komplementäre diagnostische Verfahren dar, wobei die MRA das gesamte

Krankheitsausmaß und die PET-Untersuchung das lokale Ausmaß der Stoffwechselaktivität der Gefäßwand abbildet (Quinn, Ahlman et al. 2018).

Die typischen Entzündungsparameter, beschleunigte ESR und erhöhtes CRP, sind keine geeigneten Marker für das Vorliegen einer TAK, haben jedoch einen Stellenwert im Krankheitsmonitoring nach Diagnosestellung (Maz, Chung et al. 2021).

Die histologische Sicherung einer TAK ist ohne weitere Indikation zu einem operativen Gefäßeingriff obsolet. Im Falle korrigierender gefäßchirurgischer Eingriffen (z. B. Aneurysma-Resektion, Revaskularisierungen) sollte Gewebe der Arterienwand zur histologischen Untersuchung entnommen werden. Hierüber kann ggf. eine Anpassung der immunsuppressiven Therapie erfolgen.

Bei älteren Pat. kann ein entsprechendes Bild auch im Falle fortgeschrittener Atherosklerose oder infolge einer RZA der großen Gefäße vorkommen.

Therapie

Die vorliegenden Therapiestudien zur TAK bewegen sich auf einem niedrigen Evidenzniveau. Aufgrund des hohen Rezidivrisikos (bis 70 %), eines hohen Risikos der Progredienz der vaskulären Läsionen sowie einer hohen Wahrscheinlichkeit des Bedarfs hoher GC-Dosierungen sollte gemäß der S2k-Leitlinie der DGRh und den EULAR-Empfehlungen von 2018 direkt mit einem Immunsuppressivum parallel zur GC-Therapie begonnen werden (Hellmich, Agueda et al. 2020). Zur Remissionsinduktion bei therapienaiven Pat. mit hoher Krankheitsaktivität wird hoch dosiertes Prednisolon (40–60 mg einmal täglich für eine Dauer von 2–4 Wochen) plus Immunsuppressivum eingesetzt (Schirmer, Aries et al. 2020). Ein Überlegenheitsnachweis der intravenösen gegenüber der oralen Gabe liegt nicht vor, es wird jedoch insbesondere im Falle drohender Endorganschäden initial die intravenöse (Methylprednisolonstoß von 500–1.000 mg/Tag intravenös für 3 Tage) und dann der Wechsel auf die orale Erhaltungsgabe empfohlen. Die Prednisolondosis wird in Analogie zur RZA stufenweise reduziert. Die Erhaltungsdosis von 15–20 mg/Tag sollte nach 3 Monaten sowie von ≤ 10 mg/Tag nach 1 Jahr erreicht sein (Schirmer, Aries et al. 2020).

Gemäß den EULAR-Empfehlungen sollte aufgrund der hohen Rezidivrate (60–80 %) möglichst frühzeitig eine GC-sparende Therapie eingeleitet werden. Die Empfehlungen beruhen auf Kohortenstudien (Hellmich 2020). In der Phase I der Therapie werden als additive Immunsuppressiva erster Wahl konventionelle, synthetische, krankheitsmodifizierende Antirheumatika (*conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs*, csDMARDs) wie MTX (20–25 mg/Woche), AZA (1,5–2 mg/kg KG/Tag) oder CYC (Bolus-CYC 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. in 3- bis 4-wöchigen Intervallen über 6 bis 9 Zyklen) empfohlen. Da vor allem junge Frauen im gebärfähigen Alter von der TAK betroffen sind, sollte CYC refraktären Verläufen oder Situationen mit kritischer Extremitätenischämie vorbehalten bleiben (Hellmich, Agueda et al. 2020, Schirmer, Aries et al. 2020). Weniger häufig eingesetzte medikamentöse Alternativen sind Leflunomid (20 mg/Tag) (de Souza, da Silva et al. 2012, de Souza, de Almeida Agustinelli et al. 2016) und Mycophenolatmofetil (1,5–3 g/Tag) (Shinjo, Pereira et al. 2007, Goel, Danda et al. 2010).

In der Phase II bzw. im Falle eines Rezidivs oder bei Refraktärität unter der Therapie der Phase I empfiehlt die EULAR die Gabe von TCZ oder Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-alpha-Inhibitoren (Hellmich

2020, Hellmich, Agueda et al. 2020). Während TCZ in der Therapie der RZA effektiv ist, wurde der primäre Endpunkt in der bislang einzig vorliegenden randomisierten, kontrollierten Studie zur TAK zwar nicht erreicht, wies allerdings in der Per-Protokoll-Analyse einen signifikanten Vorteil zugunsten TCZ gegenüber Placebo auf (Mekinian, Resche-Rigon et al. 2018, Nakaoka, Isobe et al. 2018). Für die TNF- α -Inhibitoren wie Etanercept oder Infliximab existieren nur Daten aus offenen Studien (Hellmich 2020). Abatacept wird aufgrund des fehlenden Wirknachweises in einer randomisierten, kontrollierten Studie nicht empfohlen (Langford, Cuthbertson et al. 2017). Formal ist jede Therapie mit einem konventionellen Immunsuppressivum oder Biologikum bei der TAK aufgrund fehlender Zulassung „*off-label*“ (Hellmich 2020).

Supportiv können v. a. bei ischämischen Komplikationen oder kritischen Stenosen niedermolekulares Heparin und/oder ASS gegeben werden. Dies ist jedoch eine rein empirische Therapie. Endovaskuläre oder chirurgische Bypass-Verfahren können im Verlauf notwendig werden; die Ergebnisse revaskularisierender Verfahren sind hinsichtlich der Restenoseraten uneinheitlich. Generelle Empfehlungen können hier nicht gegeben werden. Die ACR-Leitlinie 2021 ist gegenüber operativen Verfahren sehr zurückhaltend und spricht sich eher für eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie aufgrund der Möglichkeit einer Kollateralbildung im Krankheitsverlauf aus. Operative oder endovaskuläre Verfahren sollten kritischen klinischen Situationen wie drohenden Endorganschäden, kardialen oder renalen Komplikationen vorbehalten werden (Qureshi, Martin et al. 2011, Maz, Chung et al. 2021).

2.2.5 Polyarteriitis nodosa (PAN)

Diese nekrotisierende systemische Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Arterien wurde von Kussmaul und Maier 1866 erstmals beschrieben. Typischerweise führen die entzündlichen Gefäßveränderungen zur Thrombosierung und Bildung von Mikroaneurysmen an den viszeralen Gefäßen (nicht der Aorta), den Gefäßen der Muskulatur und peripherer Nerven. In einem relevanten Teil der Fälle besteht eine Assoziation mit einer Hepatitis-B- oder –deutlich seltener – C-Infektion. Die jährliche Inzidenz wird mit 1,6 Fällen pro Million angegeben, medianes Erkrankungsalter ist 46 Jahre (De Virgilio, Greco et al. 2016). Von der idiopathischen oder früher auch als „klassisch“ bezeichneten PAN muss die HBV-assoziierte Form unterschieden werden, die in HBV-Endemiegebieten (Eskimopopulationen Alaskas) deutlich häufiger vorkommt. Die PAN ist eine Immunkomplexvaskulitis, wobei der Immunkomplexbildung neben dem HBV auch andere Erreger zugrunde liegen können (HCV, HIV, Parvovirus B 19). Die PAN sollte anhand der ACR-Kriterien erst diagnostiziert werden, wenn eine EGPA, eine GPA und eine MPA ausgeschlossen wurden (Park, Ahn et al. 2018).

Nach den EULAR-Kriterien sind die PAN mit und die PAN ohne Hepatitis-Nachweis zwei unterschiedliche Entitäten (Park, Ahn et al. 2018); der Nachweis von HBV erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Mononeuritis multiplex und verschlechtert die Prognose (Imboden 2017). Die Häufigkeit der PAN scheint durch die bessere Behandlung der Hepatitiden abzunehmen.

Klinik

Die PAN ist durch eine ausgeprägte B-Symptomatik mit Gewichtsabnahme, Myalgien, Abgeschlagenheit und erhöhten Temperaturen gekennzeichnet. In etwa 50–70 % der Fälle besteht eine subakute schmerzhafte und mit deutlichen Paresen einhergehende Mononeuritis multiplex (Wolf, Schmitt et al. 2013, Imboden 2017), in 50 % eine Muskel- und Hautbeteiligung im Sinne einer Livedo racemosa und subkutanen Knoten. Nahezu die Hälfte aller Pat. entwickelt eine vaskuläre Nierenbeteiligung mit Infarkten, Aneurysmen und Stenosen und einer daraus resultierenden renovaskulären arteriellen Hypertonie. Prognostisch relevant ist zudem die Beteiligung des Gastrointestinaltrakts. In 20 % der Fälle findet sich eine Beteiligung des ZNS. Zu den ZNS-Symptomen zählen die variable Kombination von Kopfschmerzen (34 %), Retinopathie (32 %) und Enzephalopathie (23 %). Fokale Symptome wie Hemiparesen, Epilepsien und Hirnnervenausfälle sind mit jeweils bis zu 10 % seltener. Vereinzelt findet sich eine spinale Beteiligung. Die Prognose hängt deutlich von den Organmanifestationen ab (*Five Factor Score* – FFS) (Abe, Tada et al. 2018). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt von 90 % bei einem FFS von 0 auf 65 % bei einem FFS von > 2 (Guillevin, Lhote et al. 1996, Gayraud, Guillevin et al. 2001).

Five Factor Score der PAN und der EGPA:

- Proteinurie > 1 g/Tag
- Serum-Kreatinin > 1,58 mg/dl
- gastrointestinale Beteiligung
- ZNS-Beteiligung
- Herzbeteiligung

Diagnostik

Laborchemisch finden sich eine ESR- und CRP-Erhöhung mit Thrombozytose und Anämie, gelegentlich ein Komplementverbrauch (C3 und C4 niedrig) und zirkulierende Immunkomplexe. Bei 40 % ist die HBV-Serologie positiv, seltener liegen eine Hepatitis C oder eine HIV-Infektion zugrunde. Das angiographische Bild der Vaskulitis mit Aneurysmen und segmentalen Stenosen und Gefäßverschlüssen zeigt sich im Bereich der Nieren-, Mesenterial- und hirnversorgenden Gefäße. Weniger invasiv kann dazu alternativ auch eine Angio-MRT- oder Angio-CT-Untersuchung hilfreich sein. Die angiographischen Befunde können die Diagnose stützen, sie sollte jedoch histologisch gesichert werden (Niere, Haut, Nerv-Muskel).

ACR-Kriterien für die Klassifikation der Polyarteriitis nodosa (PAN):

- Gewichtsverlust > 4 kg seit Krankheitsbeginn
- Livedo racemosa
- unerklärter Hodenschmerz oder Schwellung
- Myalgie, Schweregefühl in den Beinen

- Mononeuritis oder Polyneuropathie
- diastolische Blutdruckerhöhung > 90 mm Hg
- Serum-Kreatinin-Erhöhung > 1,5 mg/dl
- Hepatitis-Virusnachweis im Serum
- pathologisches Arteriogramm (Aneurysmata, Verschlüsse)
- typische Histologie

Bei 3 dieser 10 Kriterien: Sensitivität 82,2 %, Spezifität 86,6 %, wenn andere Ursachen für das klinische Bild ausgeschlossen wurden (Rao, Allen et al. 1998).

Therapie

Die Therapie der PAN erfolgt in Abhängigkeit von Schweregrad (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009). Bei der HBV-assoziierten Form (HBV-PAN) sollte eine Viruselimination angestrebt werden. In schweren Fällen können eine Plasmaaustauschbehandlung und der Einsatz von Immunsuppressiva notwendig werden.

Die PAN sollte bei organbedrohendem Verlauf primär mit einer Kombination aus Prednisolon (1 mg/kg KG/Tag) und CYC behandelt werden, wobei Unklarheit über die Dauer besteht. Leichtere Krankheitsverläufe können mit konventionellen Immunsuppressiva wie MTX oder AZA behandelt werden. Kasuistisch Einsatz neuerer Therapeutika wie MMF, RTX, Infliximab und TOC (Ribeiro, Cressend et al. 2009, Campanilho-Marques, Ramos et al. 2014, Saunier, Issa et al. 2017, Seri, Shoda et al. 2017).

2.2.6 ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)

Zu den AAV zählen drei Erkrankungen: die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (Jennette, Falk et al. 2013). AAV sind durch eine nekrotisierende systemische Vaskulitis mit überwiegendem Befall der kleinen intraparenchymalen Gefäße (kleine Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen) und seltener der mittelgroßen Gefäße gekennzeichnet. Sie werden aufgrund fehlender oder geringer Immunkomplexablagerungen als pauci-immune Vaskulitiden bezeichnet (Lamprecht, Holle et al. 2009, Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Berden, Ferrario et al. 2010, Jennette, Falk et al. 2013, Jennette & Falk 2014). Bei klinischem Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis erfolgt die gemeinsame Testung auf Proteinase 3 (PR3)- und Myeloperoxidase (MPO)-ANCA mittels hochwertiger antigenspezifischer Immunassays. Die GPA ist mit Proteinase 3 (PR3)-spezifischen ANCA assoziiert, die MPA und – seltener – die EGPA mit Myeloperoxidase (MPO)-spezifischen ANCA (Csernok, Lamprecht et al. 2006). Ein positiver ANCA-Nachweis gelingt seltener bei lokalisierter (auf die oberen Atemwege beschränkter) GPA (< 50 %) und bei der EGPA (etwa 40 %). Bei (unbehandelter) EGPA liegt zumeist eine Hypereosinophilie (> 1.500 Eosinophile/ μ l) vor (Chang, Chou et al. 2021).

AAV werden aufgrund von Unterschieden im genetischen Hintergrund und verschiedenen eigenständigen immunologischen und pathologischen Merkmalen wie der extravaskulären

nekrotisierenden Granulomatose bei der GPA und der eosinophilen Gewebsinfiltration bei der EGPA als drei unterschiedliche Entitäten angesehen (Lamprecht, Holle et al. 2009, Arning, Holle et al. 2011, Lyons, Rayner et al. 2012, Jennette & Falk 2014).

AAV stellen nach der RZA und der PMR die zweithäufigste Vaskulitisgruppe dar. Eine Inzidenz von 10–20 pro eine Million Einwohner/Einwohnerinnen pro Jahr und eine Prävalenz von 120–140 pro eine Million Einwohner/Einwohnerinnen wurden für AAV in Europa und den USA berichtet. In Europa und den USA ist die GPA die häufigste AAV. Demgegenüber ist die MPA die häufigste AAV in Japan und China. Diese Unterschiede in der Häufigkeit der GPA und MPA in verschiedenen Populationen deuten auf die Bedeutung des genetischen Hintergrunds und von Umweltfaktoren in der Immunpathogenese von AAV hin (Herlyn, Buckert et al. 2014).

Phänotypisch wird die lokalisierte AAV von der frühsystemischen und der generalisierten AAV unterschieden. Die generalisierte AAV stellt den häufigsten Phänotyp (85–90 % der Fälle) dar. Frühsystemische oder lokalisierte Verlaufsformen sind seltener (10–15 % der Fälle). Nur 10 % der lokalisierten GPA-Fälle gehen im Krankheitsverlauf in eine generalisierte GPA über, d. h. in der Regel bleibt der ursprüngliche Phänotyp auch bei Rezidiven bestehen. Außerdem sind Verlaufsformen mit schwerer Krankheitsausprägung und therapierefraktäre Verläufe im Rahmen klinischer Studien definiert worden (**Tabelle 16 a-c**) (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Holle, Gross et al. 2011, Kallenberg 2014).

Klinik

Infolge der zugrunde liegenden systemischen Kleingefäßvaskulitis weisen die drei AAV eine Reihe von klinischen Gemeinsamkeiten auf. Die häufigsten Manifestationen (80–90 % der Fälle) sind ein pulmorenales Syndrom mit pulmonalen Infiltraten, Dyspnoe und Hämoptoe infolge einer pulmonalen Kapillaritis und eine rapid-progressive Glomerulonephritis mit Anstieg des Serum-Kreatinins und nephritischem Sediment. Bei der EGPA wird eine renale Beteiligung seltener gefunden (ca. 30 %). Renal limitierte AAV sind seltener. Sie sind meist MPO-ANCA-positiv.

Prodromi sind Inappetenz, Arthralgien, Myalgien – und Rhinitis und/oder Sinusitis bei der GPA und EGPA. Sie gehen der Manifestation des pulmorenalen Syndroms oftmals Wochen oder Monate voraus. Fulminante AAV-Verläufe sind seltener. Pat. mit einer EGPA haben oftmals eine langjährige Vorgeschichte mit einem Asthma bronchiale und einer allergischen Rhinitis. Andere häufig betroffene Organe bei AAV sind das periphere Nervensystem, die Haut, der Gastrointestinaltrakt und das Herz (**Tabelle 17**).

Tabelle 16a. European League Against Rheumatism (EULAR)-Definitionen von AAV-Phänotypen (lokalisiert, frühsystemisch, generalisiert) und Krankheitsverläufen (schwer, refraktär) nach Mukhtyar, Guillevin et al. 2009 und Kallenberg 2014

Phänotyp bzw. Verlaufsform	Organmanifestation	ANCA-Status
lokalisiert	oberer und/oder unterer Respirationstrakt	+/-
frühsystemisch	jede, ohne Organfunktion beeinträchtigende oder lebensbedrohliche Erkrankung	+
generalisiert	renale oder andere Organfunktion beeinträchtigende Erkrankung, Kreatinin < 500 µmol/l	+

Abkürzungen: + = ANCA-positiv, - = ANCA-negativ

Tabelle 16b. European League Against Rheumatism (EULAR)-Definitionen von Krankheitsverläufen der AAV nach Hellmich, Sanchez-Alamo et al. 2024

Verlaufsform	Organmanifestation	Bemerkungen
aktiv	typische Befunde oder Symptome einer aktiven AAV	z. B. Glomerulonephritis oder Lungenläsionen
Remission	keine typischen Befunde oder Symptome einer aktiven AAV, mit oder ohne immunsuppressive Therapie	
anhaltende Remission	keine typischen Befunde oder Symptome einer aktiven AAV, mit oder ohne immunsuppressive Therapie, über einen definierten Zeitraum	
Response	> 50 % Reduktion von Krankheitsaktivität	keine neuen Läsionen
Rezidiv	erneute aktive AAV nach Phase einer Remission	
refraktär	unveränderte oder zunehmende aktive AAV trotz Standard-Induktionstherapie	Organdefekte, Medikamentennebenwirkungen, Infektionen, Begleiterkrankungen müssen ausgeschlossen sein

Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis

In der deutschen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Holle JU, Kubacki T, et al. Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. 2024) werden organbedrohende und nicht organbedrohende Manifestationen unterschieden:

Tabelle 16c. Beispiele für organ- oder lebensbedrohende und nicht zwingend organ- oder lebensbedrohende Manifestationen der AAV

Beispiele potenziell organ- oder lebensbedrohender Manifestationen	Beispiele von Manifestationen, die nicht notwendigerweise organ- oder lebensbedrohend sind
Glomerulonephritis	nasale oder paranasale Beteiligung ohne (erosive) knöcherne Beteiligung/Knorpeldestruktion/olfaktorische Dysfunktion/Ertaubung
alveoläre Hämorrhagie	Hautbeteiligung ohne Ulzeration
meningeale Beteiligung	Myositis (Skelettmuskel)
Beteiligung des Zentralnervensystems	Lungenrundherde ohne Kavernenbildung
retrobulbäre Orbitabeteiligung	Episkleritis
Herzbeteiligung	
mesenteriale Beteiligung	
Mononeuritis multiplex	

Tabelle 17. Häufigkeit verschiedener Organmanifestationen in Kohortenstudien bei AAV

Organbeteiligung	Manifestationen	GPA (%)	MPA (%)	EGPA (%)
oberer Respirationstrakt	Sinusitis, Otitis GPA: Rhinitis, Mastoiditis, Destruktionen von Knorpel und Knochen, Sattelnase, Septumperforation, Schwerhörigkeit, Geruchsstörung, subglottische Stenose EGPA: Polyposis nasi	72–99	2–31	47–85
unterer Respirationstrakt	Alveolitis, Pneumonie, alveoläres Hämorrhagiesyndrom, Pleuritis, Pleuraerguss GPA: pulmonale Rundherde MPA: Lungenfibrose (17–46 %) EGPA: Asthma (95–100 %)	52–94	25–69	60–100
Niere	nekrotisierende Glomerulonephritis	40–100	75–100	13–42
Herz	Perikarditis, Myokarditis, Herzklappenbefall, Koronariitis, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen	0–25	3–18	16–52
Augen	Konjunktivitis, Skleritis, Episkleritis, Keratitis, Uveitis, Neuritis nervi optici, anteriore ischämische Optikusneuropathie, Retinavaskulitis, orbitales Granulom	24–61	4–30	7–16
Haut	Purpura, Ulzera, Papeln, Ulzerationen, Nekrosen, Livedo	10–46	6–62	37–81
zentrales Nervensystem	Pachymeningitis, ZNS-Vaskulitis, Hirnnervenausfälle	3–13	0–40	9–11

peripheres Nervensystem	Polyneuropathie, Mononeuritis multiplex	15–41	14–58	65–76
Gastrointestinaltrakt	Claudicatio abdominalis, Diarrhoe, Blutung, Organperforation	3–19	2–56	2–62
muskulo-skelettal	Myalgien, Arthralgien, Arthritis, Myositis	52–81	46–62	20–57

(n = 455 (Holle, Gross et al. 2011)), MPA (n = 144 (Schirmer, Wright et al. 2016)) und EGPA (n = 383 (Comarmond, Pagnoux et al. 2013, Wolf, Schmitt et al. 2013))

Nach: Ponte, Agueda et al. 2018, Chang, Chou et al. 2021, Puechal, Ludici et al. 2022

Die häufigsten Manifestationen im peripheren Nervensystem sind die Polyneuropathie und die Mononeuritis multiplex (Wolf, Schmitt et al. 2013) und im zentralen Nervensystem die ZNS-Vaskulitis. Einzelne Fälle mit hypertropher Pachymeningitis wurden bei der GPA beschrieben (Holle, Gross et al. 2011, Comarmond, Pagnoux et al. 2013, Kallenberg 2014, Schirmer, Wright et al. 2016). Die extravaskuläre nekrotisierende Granulomatose betrifft in der Regel den unteren und/oder oberen Respirationstrakt bei der GPA, während die extravaskuläre eosinophile Gewebsinfiltration bei der EGPA verschiedene Organe wie die Lunge, den Gastrointestinaltrakt und das Herz (Perimyokarditis) betreffen kann (Lamprecht, Holle et al. 2009, Jennette & Falk 2014). Eine granulomatöse Infiltration und Vaskulitis im Bereich von Orbita und Schädelbasis kann bei der GPA zu Protrusio bulbi, Episkleritis, Hirnnervenläsionen einschließlich Kompression des N. opticus sowie Diabetes insipidus führen (Lamprecht, Holle et al. 2009, Jennette & Falk 2014). Selten kann die granulomatöse Entzündung auch andere Organe betreffen (z. B. die Schilddrüse).

Diagnostik

Richtungweisend sind eine ausführliche Anamnese und eine interdisziplinäre klinische Diagnostik. Bei den Laboruntersuchungen fallen eine ESR- und CRP-Erhöhung, leichte Leukozytose und reaktive Thrombozytose auf. Bei der EGPA ist in der Regel eine Hypereosinophilie von $> 1.500/\mu\text{l}$ auffällig. Häufig wird eine Anämie gefunden, die durch die Entzündung hervorgerufen, aber auch renal oder durch toxische Effekte der immunsuppressiven Therapie induziert worden sein kann. AAV gehen mit normalen oder erhöhten Komplementspiegeln einher (Lamprecht, Holle et al. 2009, Kallenberg 2014). Eine Untergruppe von Pat. mit erniedrigtem C3-Komplementspiegel weist eine schlechtere Prognose auf (Crnogorac, Horvatic et al. 2018). Bei einer Nierenbeteiligung werden eine Serum-Kreatinin-Erhöhung und ein nephritisches Sediment gefunden (Lamprecht, Holle et al. 2009, Kallenberg 2014).

ANCA sind spezifische Marker für AAV. Die GPA ist mit PR3-ANCA assoziiert, die MPA und seltener die EGPA mit MPO-ANCA (Csernok, Lamprecht et al. 2006, Damoiseaux, Csernok et al. 2017). Bei bekannter oder vermuteter AAV wird die Verwendung eines hochqualitativen Immunoassays zum Nachweis von PR3- und MPO-ANCA als primäre Screeningmethode empfohlen (Bossuyt, Cohen Tervaert et al. 2017). Bei etwa der Hälfte der AAV-Pat. wird ein niedrigtitriger Rheumafaktor gefunden (Lamprecht, Holle et al. 2009). Eine Testung auf ANCA gegen humane Leukozytenelastase (HLE) kann bei Verdacht auf Substanz-induzierte Vaskulitis sinnvoll sein (Bossuyt, Cohen Tervaert et al. 2017).

Bildgebende Verfahren wie die MRT des Kopfes zur Beurteilung der Nasennebenhöhlen, Orbita und des ZNS, Kardio-MRT, CT des Thorax und Sonographie des Abdomens, Funktionsuntersuchungen, wie z. B. die Lungenfunktionsuntersuchung oder Audiometrie, und andere Untersuchungen wie z. B. die broncho-alveoläre Lavage (BAL) oder die Protein-Kreatinin-Ratio im Urin komplettieren die klinische Diagnostik. Sie dienen der Einordnung der Ausdehnung und funktionellen Beeinträchtigung der verschiedenen Organmanifestationen der AAV.

Die Diagnose kann durch eine histologische Untersuchung einer Biopsie aus einem betroffenen Organ gesichert werden. Biopsien können abhängig von der Organbeteiligung aus der Niere, Lunge (transbronchial bei der BAL, seltener transthorakale Methoden), N. suralis, Haut und Muskulatur entnommen werden. Im HNO-Bereich können bis zu 3 Biopsien nötig werden. Die erste HNO-Biopsie ist nur in ca. 30–40 % der Fälle diagnostisch (Lamprecht, Holle et al. 2009, Kallenberg 2014).

Nervenbiopsien sind bei neu aufgetretener (Schwerpunkt-)Polyneuropathie sinnvoll. Bevorzugter Entnahmestort ist dabei der Nervus suralis (Gisslander, Dahlin et al. 2022), ggf. ergänzt durch eine Muskelbiopsie (Conticini, d’Alessandro et al. 2022).

Differenzialdiagnosen

Wichtige Differenzialdiagnosen sind andere chronisch entzündliche Systemerkrankungen, infektiöse Erkrankungen und Tumoren. Hervorzuheben ist, dass bei einigen chronischen Infektionserkrankungen wie der subakuten bakteriellen Endokarditis (SBE) infektgetriggerte ANCA nachweisbar sein können. Geht die SBE mit pulmonalen Infiltraten und einer prärenalen und/oder durch eine Löhlein’sche Herdnephritis hervorgerufenen Erhöhung des Serum-Kreatinins einher, kann klinisch das Bild einer AAV imitiert werden. Meist zeigt sich bei der SBE jedoch im Unterschied zu den AAV eine sehr ausgeprägte Komplementerniedrigung!

Andere Erkrankungen mit einem pulmorenalen Syndrom sind die kryoglobulinämische Vaskulitis, der SLE, Infektionen (Legionellose) und medikamentös induzierte Formen (Phenprocoumon-Überdosierung u. a.). Gegenüber einer lokalisierten GPA sind lokale, entzündlich destruiende nasale Erkrankungen abzugrenzen, wie z. B. die Cocaine-induced midline destructive lesion (CIMDL), das extranodale NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ und die rhinozerebrale Mukormykose (Lamprecht, Holle et al. 2009, Kallenberg 2014).

Nomenklatur, Definitionen und Klassifikationskriterien

Die typischen Konstellationen der verschiedenen AAV in Bezug auf Organmanifestationen, Histologie und Assoziation mit ANCA werden den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European League against Rheumatism (EULAR) zugrunde gelegt (Grayson, Ponte et al. 2022, Robson, Grayson et al. 2022, Suppiah, Robson et al. 2022).

Tabelle 18. 2022 ACR/EULAR-Kriterien für die Diagnose von AAV

Erwägungen bei Anwendung dieser Kriterien	
Diese Klassifikationskriterien sollten angewendet werden, um einen Patienten/eine Patientin als GPA zu klassifizieren, wenn die Diagnose einer Vaskulitis kleiner oder mittelgroßer Gefäße gestellt wurde.	
Alternative Diagnosen, die eine Vaskulitis imitieren, sollten ausgeschlossen werden, bevor diese Kriterien angewendet werden.	
2022 ACR/EULAR-Kriterien für Granulomatose mit Polyangiitis (Ein Punktwert ≥ 5 ist notwendig zur Klassifikation)	
Klinische Kriterien	
nasale Beteiligung: blutiger Ausfluss, Ulzera, Krusten, Verstopfung, Blockade oder Septumdefekt oder -perforation	+3
Knorpel-Beteiligung (Entzündung von Ohren- oder Nasenknorpel), heisere Stimme oder Stridor, endobronchiale Beteiligung oder Sattelnasen-Deformität	+2
Schallleitungs- oder Schallempfindungs-Schwerhörigkeit	+1
Labor-, Bildgebungs- und Biopsie-Kriterien	
cANCA oder PR3-Antikörper	+5
pulmonale Knoten, Raumforderungen oder Kavernen in der Thoraxbildgebung	+2
Granulome, extravaskuläre granulomatöse Entzündung oder Riesenzellen in der Biopsie	+2
Entzündung, Konsolidierung oder Erguss der nasalen/paranasalen Sinus oder Mastoiditis in der Bildgebung	+1
pauci-immune Glomerulonephritis in der Biopsie	+1
pANCA oder MPO-Antikörper	-1
Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9$ /Liter	-4
2022 ACR/EULAR-Kriterien für mikroskopische Polyangiitis (Punktwert ≥ 5)	
Klinische Kriterien	
nasale Beteiligung: blutiger Ausfluss, Ulzera, Krusten, Verstopfung, Blockade oder Septumdefekt/-perforation	-3
Labor-, Bildgebungs- und Biopsie-Kriterien	
pANCA oder MPO-Antikörper	+6
Fibrose oder interstitielle Lungenerkrankung in der Thoraxbildgebung	+3
pauci-immune Glomerulonephritis in der Biopsie	+3
cANCA oder PR3-Antikörper	-1
Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9$ /Liter	-4
2022 ACR/EULAR-Kriterien für eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Punktwert ≥ 6)	
Klinische Kriterien	
obstruktive Atemwegserkrankung	+3
nasale Polypen	+3

Mononeuritis multiplex	+1
Labor-, Bildgebungs- und Biopsie-Kriterien	
Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9$ /Liter	+5
extravaskuläre eosinophilen-prädominante Entzündung in der Biopsie	+2
cANCA oder PR3-Antikörper	-3
Hämaturie	-1

Therapie

Die Therapie der AAV orientiert sich an den Empfehlungen der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2024. Allgemein wird empfohlen, dass die Diagnostik und Therapie von AAV durch ein interdisziplinäres Team an einem in der Behandlung von AAV spezialisierten Zentrum erfolgen und – in der Regel – rheumatologisch koordiniert werden sollte. Unter Berücksichtigung von klinischer Symptomatik, häufig auftretender prognostisch relevanter Organbeteiligungen und dem Risiko für irreversible Organschäden ist im Verlauf eine systematische Ausbreitungsdiagnostik und Aktivitätsbestimmung erforderlich.

Remissionsinduktion bei vitaler Bedrohung und/oder Organdysfunktion

Bei lebensbedrohlicher Erstmanifestation und/oder beeinträchtigter Organfunktion oder einem Major-Rezidiv, d. h. einem Rezidiv mit schwerer Organbeteiligung, wird bei **GPA und MPA** eine Therapie mit GC und CYC oder RTX zur Remissionsinduktion empfohlen (**Tabelle 19**). Bei jungen Pat., bei denen der Erhalt der Fertilität eine größere Bedeutung hat, und bei rezidivierendem Krankheitsverlauf sollte einer RTX-Therapie der Vorzug gegeben werden (Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017, Hellmich 2023). Bei AAV sollte bei der Induktionstherapie die Glukokortikoiddosis 50–75 mg/Tag (je nach Körpergewicht) betragen und nach 16 Wochen auf 5–7,5 mg/Tag Prednisonäquivalent reduziert sein. Zusätzlich zur Remissionsinduktion mit CYC oder RTX kann Avacopan eingesetzt werden, um die kumulative GC-Dosis zu reduzieren.

Bei der **EGPA** soll die Induktionstherapie mit GC und CYC empfohlen, mit GC und RTX als Alternative. Ein Plasmaaustausch sollte **nicht** erfolgen.

Bei Pat. mit AAV, die hohe Dosen GC (> 15 mg/Tag Prednisolonäquivalent über mehr als 4 Wochen), RTX-Induktion oder CYC erhalten, soll Trimethoprim/Sulfamethoxazol zur Prophylaxe einer Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie und anderer schwerer Infektionen eingesetzt werden.

Tabelle 19. Dosierungsangaben zur remissionsinduzierenden immunsuppressiven Therapie bei der Organfunktion beeinträchtigender oder vital bedrohlicher Erstmanifestation oder Major-Rezidiv einer AAV nach Holle, Gross et al. 2011, Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017 und Hellmich 2023

Therapie	Dosierung
Prednisolon	50–75 mg Prednisolonäquivalent täglich, nach Körpergewicht Reduktion auf 5 mg täglich innerhalb von 4 bis 5 Monaten initial Methylprednisolon i. v. 1 g an Tag 1–3 bei schwerster Organmanifestation
RTX	375 mg/m ² i. v. wöchentlich für 4 Wochen oder 1 g in Woche 0 und 2
CYC-Bolus-Therapie	15 mg/kg (maximal 1.200 mg) i. v., die ersten 3 Boli in 14-tägigem Abstand, die folgenden 3 Boli (und ggf. weitere) im 21-tägigen Abstand
orale CYC-Therapie	2 mg/kg (maximal 200 mg täglich)

Abkürzung: i. v. = intravenös

Cyclophosphamid (CYC)

Die intravenöse Bolus-Therapie ist genauso effektiv wie die orale CYC-Therapie zur Remissionsinduktion bei schwerer AAV. Sie unterscheidet sich aber hinsichtlich des höheren Rezidivrisikos bei niedrigerer Nebenwirkungsrate von der oralen Gabe. Die Dosis muss dem Alter und der renalen Funktion angepasst werden (**Tabelle 20**) (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Groh, Pagnoux et al. 2015, Schirmer, Aries et al. 2017).

Tabelle 20. Cyclophosphamid-Dosis bei intravenöser Bolus-Therapie und oraler Therapie unter Berücksichtigung des Alters und der Nierenfunktion nach Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Yates, Watts et al. 2016 und Schirmer, Aries et al. 2017

Applikationsart	Alter in Jahren	Kreatinin	
		< 300 µmol/l	300–500 µmol/l
intravenöse CYC-Bolus-Therapie	< 60	15 mg/kg	12,5 mg/kg
	60–70	12,5 mg/kg	10 mg/kg
	> 70	10 mg/kg	7,5 mg/kg
	Alter in Jahren	Dosisreduktion in %	
orale CYC-Therapie	> 60	25	
	> 75	50	

RTX

Zwei randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studien (RITUXVAS und RAVE) haben gezeigt, dass eine Remissionsinduktion mit dem Anti-CD20-Antikörper RTX einer intravenösen oder oralen CYC-Therapie in ihrer Effektivität bei Erstmanifestation oder Rezidiv einer GPA und MPA nicht unterlegen ist (Jones, Tervaert et al. 2010, Stone, Merkel et al. 2010). Bei Rezidiven war die RTX-Therapie der oralen CYC-Therapie in der RAVE-Studie sogar überlegen.

Das für die Remissionsinduktion bei GPA und MPA zugelassene RTX-Protokoll entspricht dem der RAVE-Studie (4 x 375 mg/m² im Abstand von je einer Woche). Rituximab-Biosimilars sind in der Behandlung der GPA und MPA ebenfalls zugelassen. Die Auswertung retrospektiver Daten, welche die Effektivität des Originalprodukts mit der von Biosimilars verglichen, ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich Remissionsraten und Rezidivraten (Kwon, Kim et al. 2020, Mittal, Naidu et al. 2021, Antonelou, Abro et al. 2022).

In Fallserien wurde eine Effektivität einer remissionsinduzierenden Therapie mit RTX auch bei Pat. mit einer Erstmanifestation oder therapierefraktärem Verlauf einer EGPA gezeigt (Mohammad, Hot et al. 2016, Thiel, Troilo et al. 2017).

Plasmaseparation

Eine Plasmaseparation kann bei rapid-progressiver Glomerulonephritis oder schwerer alveolärer Hämorrhagie bei einer GPA und MPA individuell erwogen werden. Trotz kurzfristigem Therapieerfolg ist bislang jedoch kein Langzeitnutzen für die Plasmaseparation im Vergleich zur immunsuppressiven Standardtherapie gezeigt worden. Die Plasmaseparation ist bei der EGPA nicht effektiv (Schirmer, Aries et al. 2017) und sollte in dieser Indikation nicht eingesetzt werden.

Avacopan

Avacopan, ein Hemmer des Komplement-C5a-Rezeptors 1, kann – in Kombination mit RTX oder CYC – bei der schweren und aktiven GPA oder MPA zur Remissionsinduktion eingesetzt werden, um die Dosis von GC zu reduzieren (Hellmich, Sanchez-Alamo et al. 2024).

Mepolizumab

Bei Pat. mit einem Rezidiv oder therapierefraktärem Verlaufeiner EGPA wurde in einer randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie mit dem Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab (300 mg subkutan alle 4 Wochen) bei ca. 50 % der Pat. in einem Zeitraum von 52 Wochen eine Remission erzielt. Außerdem konnte ein steroidsparender Effekt demonstriert und die Rezidivrate reduziert werden (Wechsler, Akuthota et al. 2017).

Therapierefraktärer Verlauf

Etwa 10 bis 15 % der Pat. sprechen nicht auf die initial gewählte remissionsinduzierende Therapie an. Bei therapierefraktärer AAV über mehr als 4 Wochen oder bei chronisch persistierender Erkrankung kommen ein Wechsel von der CYC- zur RTX-Therapie oder, umgekehrt, eine Erhöhung der GC-Dosis oder die zusätzliche intravenöse Gabe von Immunglobulinen (IVIG) infrage (Hellmich, Sanchez-Alamo et al. 2024).

Remissionsinduktion bei fehlender Organdysfunktion und Fehlen einer vitalen Bedrohung

Bei nicht lebensbedrohlicher Erstmanifestation und/oder beeinträchtigter Organfunktion wird bei **GPA und MPA** eine Induktionstherapie mit GC und RTX zur Remissionsinduktion empfohlen. Alternativ können MTX oder MMF eingesetzt werden (Hellmich, Sanchez-Alamo et al. 2024). Die Therapie eines nicht bedrohlichen Minor-Rezidivs besteht in einer passageren Erhöhung der Kortikoiddosis und ggf. einer Intensivierung der remissionserhaltenden Therapie (Yates, Watts et al.

2016, Schirmer, Aries et al. 2017). Avacopan kann eingesetzt werden, um die Dosis von GC zu reduzieren.

Bei der **EGPA** werden bei fehlender Organdysfunktion und Fehlen einer vitalen Bedrohung GC in Monotherapie empfohlen. Bei rezidivierendem oder refraktärem Verlauf wird der Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab (300 mg subkutan alle 4 Wochen) in Kombination mit GC zur Remissionsinduktion eingesetzt (Watanabe & Hashimoto 2023). AZA, MTX, MMF oder RTX sind individuelle Alternativen (Hellmich, Sanchez-Alamo et al. 2024). Beim steroidrefraktären Asthma bronchiale wird Mepolizumab in einer Dosierung von 100 mg subkutan alle 4 Wochen gegeben (Pelaia, Vatrella et al. 2017).

Remissionserhaltende Therapie

Nach Erreichen der Remission, in der Regel 3–6 Monate nach Beginn einer Remissionsinduktion, erfolgt bei **GPA und MPA** eine Umstellung auf eine remissionserhaltende Therapie mit RTX in einer Dosis von 500 mg i. v. alle 6 Monate (Hellmich, Sanchez-Alamo et al. 2024). MTX und AZA gelten als gleichwertige Alternativen für den Remissionserhalt (Guillevin, Pagnoux et al. 2014, Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017). Bei Kontraindikationen, Unverträglichkeit oder früherem Versagen dieser Medikamente können alternativ Leflunomid oder MMF als Therapieoption erwogen werden (**Tabelle 21**). Die Dauer der remissionserhaltenden Therapie soll bei RTX in der Regel mindestens 36 Monate, bei konventionellen Immunsuppressiva in der Regel mindestens 48 Monate betragen.

Bei der **EGPA** kommt eine remissionserhaltende Therapie mit MTX, AZA, Mepolizumab oder RTX infrage. Nach einem Rezidiv sollte bevorzugt Mepolizumab gegeben werden (Hellmich, Sanchez-Alamo et al. 2024).

Tabelle 21. Dosierungsangaben nach Empfehlungen zur remissionserhaltenden immunsuppressiven Therapie nach Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017 und Hellmich, Sanchez-Alamo et al. 2024

Therapie	Dosierung
RTX	500 mg i. v. an Tag 0 und 14, danach alle 6 Monate
AZA	2 mg/kg oral täglich
MTX	20–25 mg oral oder parenteral wöchentlich
Mepolizumab (bei EGPA)	300 mg s. c. alle 4 Wochen
MMF	2 g oral täglich

Abkürzungen: i. v. = intravenös; s. c. = subkutan

Supportive Therapiemaßnahmen

Die immunsuppressive Therapie sollte engmaschig kontrolliert werden. Empfehlungen zur Anpassung der CYC-Dosis entsprechend der renalen eGFR und dem Alter des Patienten/der Patientin, zur antiemetischen Therapie, zur Vitamin-D-Substitution unter GC, zu Impfungen, Erhalt der Fertilität und Familienplanung, Uroprotektion mit 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (Mesna) bei der CYC-

Therapie und Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe mit Cotrimoxazol bei der CYC- und RTX-Therapie folgen den nationalen und internationalen Konsensusempfehlungen.

2.2.7 Behçet-Syndrom

Das Behçet-Syndrom ist eine Vaskulitis unbekannter Ätiopathogenese, welche unterschiedlich große Arterien und Venen betrifft. In der CHCC-Nomenklatur wird sie daher als Vaskulitis variabler Gefäßgröße bezeichnet. Sie ist mit zirkulierenden Immunkomplexen und dem Haplotyp HLA-B51 assoziiert (Wallace 2014, Horie, Meguro et al. 2017). Diskutiert werden infektiöse Trigger, autoimmunvermittelte Prozesse, prothrombotische Anomalien des Gerinnungssystems und eine genetische Prädisposition. Die jährliche Inzidenz beträgt 1 auf 500.000 Einwohner/Einwohnerinnen in Deutschland, in der Türkei jedoch 300–500 auf 100.000, sodass bei Menschen türkischer Abstammung an das Krankheitsbild gedacht werden muss. In den Niederlanden fand sich eine Prävalenz von 1/100.000 bei kaukasischen Einwohnern/Einwohnerinnen, von 71/100.000 bei türkischstämmigen Einwohnern/Einwohnerinnen und von 39/100.000 bei marokkanischstämmigen Einwohnern/Einwohnerinnen (Hatemi, Seyahi et al. 2016). Männer sind doppelt so häufig und schwerer als Frauen betroffen. Hauptmanifestationsalter ist das 20. bis 40. Lebensjahr (Hatemi, Seyahi et al. 2017).

Klinik und Diagnostik

Rezidivierende orale (Stomatitis aphthosa) und genitale Ulzerationen, Augenentzündungen (Uveitis) und Hautveränderungen sind die Leitsymptome. Die oralen Ulzerationen liegen lediglich bei 3 % der Pat. nicht vor; sie treten typischerweise mindestens dreimal pro Jahr auf und heilen ohne Hinterlassung von Narben ab. Sie halten lange, z. B. 14 Tage, an und werden zum Beispiel durch zahnärztliche Manipulation getriggert. Die genitalen Ulzerationen finden sich bei 60–90 % der Pat., zeigen sich im Bereich von Skrotum oder Labien und hinterlassen Narben, nach denen im Intervall gesucht werden kann. Im Bereich der Augen kommt es zur anterioren oder posterioren Uveitis, zu Glaskörperinfiltraten oder zur retinalen Vaskulitis. Zu den Hautveränderungen zählen das Erythema nodosum, Pseudofolikulitiden oder papulopustuläre Läsionen. Eine pustulöse nicht spezifische Reaktion 24–48 Stunden nach lokalem Nadelstich wird als positiver Pathergie-Test bezeichnet. Dabei ist die entstehende Pustel steril. Der Pathergie-Test ist bei Kaukasiern/Kaukasierinnen nur zu 5 % positiv und insofern bei diesen Pat. diagnostisch nicht verwertbar.

Grundsätzlich ist das Behçet-Syndrom eine Multisystemerkrankung vaskulitischer Genese, bei der neben Haut/Schleimhäuten und Augen die Gelenke (Mono- oder Oligoarthritis), der Magen-Darm-Trakt (Schleimhautulzerationen im Ileum oder Zökum), die Lunge (Pulmonalarterienarteriitis) und die Aorta bzw. Extremitätengefäße (Thrombophlebitis, Arteriitis mit Entwicklung von Pseudoaneurysmen) betroffen sein können.

Tabelle 22. Diagnosekriterien nach International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's 2014

Diagnosekriterien des Behçet-Syndroms	Anmerkungen	Punkte
Augenbeteiligung	Uveitis/Iritis mit Hypopyon, Retinitis	2
genitale Aphthen	meist narbig heilend	2
orale Aphthen	mindestens 3 x pro Jahr, folgenlos abheilend	2
Hautläsionen	Erythema nodosum, Follikulitis, sterile Pusteln	1
Neuro-Behçet	keine isolierten Kopfschmerzen	1
vaskuläre Manifestation	venöse oder arterielle Thrombosen, Aneurysmen	1
positiver Pathergie-Test	optional, positiver Befund kann gewertet werden	1

4 Punkte: möglich, 5 Punkte: sehr wahrscheinlich, 6 Punkte: fast sichere Diagnose (94 % Sensitivität, 90 % Spezifität)

Neuro-Behçet

Neurologische Beteiligung bei 10–40 % aller Behçet-Pat. (Akman-Demir, Serdaroglu et al. 1999, Kidd, Steuer et al. 1999, Kalra, Silman et al. 2014). Manifestation 5 Jahre nach Beginn der Schleimhaut-, Haut- und Augenmanifestationen in der 3. und 4. Lebensdekade. Nach dem Verteilungsmuster werden der parenchymatöse (80 %) und der nicht parenchymatöse (früher vaskuläre, 20 %) Neuro-Behçet (NB) unterschieden.

Ogleich eine Vaskulitis bei verschiedenen Läsionen (Haut, Genitale, Uveitis) das zentrale pathologische Merkmal darstellt und eine Vaskulitis der Vasa vasorum als Korrelat der Beteiligung großer Gefäße gesichert ist, findet sich eine Vaskulitis im ZNS nicht regelmäßig. Beschrieben wurden auch eine mild ausgeprägte chronische lymphozytäre oder neutrophile Meningoenzephalitis und multifokale Nekrosen in Hirnstamm und Basalganglien (Kidd, Steuer et al. 1999).

Motorische Ausfälle mit spastischen Zeichen und Hirnstammsymptomen sowie mentale Auffälligkeiten in Form von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörung sind Leitsymptome des parenchymatösen Neuro-Behçet (Kalra, Silman et al. 2014). Der Symptombeginn ist in der Regel akut, der Verlauf schubförmig.

Die MRT zeigt beim parenchymatösen NB kontrastmittelaufnehmende ausgedehnte Läsionen, vorzugsweise in den Basalganglien oder im Hirnstamm, bis nach diencephal reichend. Diese Läsionen halten sich nicht an Gefäßterritorien und führen im Verlauf zu einer Hirnstammatrophie. Bei 10–20 % der Fälle ist das Rückenmark mit betroffen.

Seltener sind eine aseptische Meningitis und Pat. mit rein psychopathologischen Auffälligkeiten. Im Liquor zeigt mindestens die Hälfte der Pat. eine Pleozytose und Eiweißvermehrung. Meist finden sich eine lymphozytäre, seltener eine gemischtzellige oder vorwiegend granulozytäre Pleozytose (0–485, median 30/µl) oder isolierte Eiweißerhöhungen. Während in 70 % der Fälle ein pathologischer IgG-Index vorliegt, sind die oligoklonalen Banden oft nur vorübergehend positiv (Akman-Demir, Serdaroglu et al. 1999, Kidd, Steuer et al. 1999). Laborchemisch kann die Analyse des HLA-B51-Status hilfreich sein: Beim Behçet-Syndrom weisen 40–80 % der Pat. dieses HLA-Merkmal auf, während dies bei gesunden türkischen Pat. in 24 % und bei gesunden deutschen Pat. in 8 % zu finden ist (Hatemi, Seyahi et al. 2016, Hatemi, Seyahi et al. 2017).

Differenzialdiagnostisch kann es schwierig sein, die Multiple Sklerose vom Neuro-Behçet zu unterscheiden, zum Teil ist eine Unterscheidbarkeit auch neuroradiologisch schwer.

Der **nicht parenchymatöse Neuro-Behçet** (20 % der Gesamtgruppe) zeigt als Leitsymptom eine intrakranielle Hypertension, Sinus- oder Venenthrombosen und eine aseptische Meningitis (Kalra, Silman et al. 2014). Sinus- oder Venenthrombosen werden in der MR-Angiographie, Gewebsläsionen in der MRT dargestellt. In einer retrospektiven und prospektiven nationalen multizentrischen Beobachtungsstudie, an der 1.144 Pat. mit Sinus- und/oder zerebraler Venenthrombose teilnahmen, konnte bei 9,4 % der Betroffenen ein Behçet-Syndrom diagnostiziert werden. Die Behçet-Pat. waren jünger und überwiegend männlich. Das Behçet-Syndrom konnte somit als wesentlicher Risikofaktor für eine Sinus- und/oder für zerebrale Venenthrombosen beschrieben werden (Uluduz, Midi et al. 2019). Hirninfarkte infolge Übergreifens der Entzündung auf die zerebralen Arterien sind selten (Akman-Demir, Serdaroglu et al. 1999, Kidd, Steuer et al. 1999). Beim vaskulären Behçet-Syndrom ist die liquorchemische Untersuchung bis auf einen erhöhten Öffnungsdruck meist normal.

Therapie

Es gibt für das Behçet-Syndrom keine evidenzbasierte Standardtherapie (Saleh & Arayssi 2014, Wechsler, Akuthota et al. 2017). Die Therapie richtet sich nach Konsensusempfehlungen, da große Therapiestudien fehlen (Kalra, Silman et al. 2014). Die Gabe von GC als intravenöse Pulstherapie (500–1.000 mg Methylprednisolon) über 5–7 Tage gilt im akuten Erkrankungsschub als Therapie der Wahl; ein orales Ausschleichen über 2–3 Monate soll frühen Rezidiven vorbeugen. Manche Pat. mit einem Neuro-Behçet benötigen eine Dauerintervalltherapie mit niedrig dosierten GC. Typischerweise wird diese Behandlung kombiniert mit einem *steroidsparenden Immunsuppressivum*, wobei in kleineren Studien AZA, Chlorambucil und MTX allein oder in Kombination versucht wurden (Saleh & Arayssi 2014).

Immerhin 38 von untersuchten 40 Pat. mit Neuro-Behçet respondierten in einer Studie auf CYC. CYC wurde mit GC mit 600 mg/m² KOF am 1., 2., 4., 6. und 8. Tag gegeben. Es folgte ein Bolus von 600 mg/m² KOF alle 2 Monate für 2 Jahre (Ait Ben Haddou, Imounan et al. 2012).

Bei Pat. mit schwerem klinischem Bild oder ungünstigen prognostischen Faktoren können andere Therapien auf individueller Basis evaluiert werden. So gibt es zunehmend Berichte über den effektiven Einsatz von TNF-alpha-Hemmern wie Infliximab, wenn die Mittel der ersten Wahl unzureichend sind. Speziell für *Infliximab* wurden in einer Phase-3-Studie Effektivität und Sicherheit bei neurologischer Beteiligung gezeigt (Hibi, Hirohata et al. 2016). Infliximab wurde mit 5 mg/kg KG 0, 2, 6 und dann alle 8 Wochen gegeben, bei unvollständigem Ansprechen bei Woche 30 wurde die Dosis auf 10 mg/kg KG erhöht (Hibi, Hirohata et al. 2016). In einer Metaanalyse von 21 Studien mit 64 Behçet-Betroffenen mit refraktärer Erkrankung des zentralen Nervensystems wurde berichtet, dass im angewendeten statistischen Modell 93,7 % auf die Behandlung mit Infliximab ansprachen (Mohammed & Woldeamanuel 2023). *Tocilizumab* war bei Uveitiden, die nicht auf Interferone und Anti-TNF-alpha-Therapie ansprachen, hilfreich (Kuroyanagi, Sakai et al. 2015, Eser Ozturk, Oray et al. 2018). Eine multizentrische Studie mit 30 vorwiegend TNF-alpha-Hemmer-refraktären Pat. an verschiedenen europäischen Referenzzentren ergab ebenfalls Hinweise, dass *Tocilizumab* eine wirksame Alternative zu Anti-TNF-Wirkstoffen bei der Behandlung von Behçet-assoziiierter Uveitis

und neurologischen Manifestationen zu sein scheint (als wirksam beschrieben bei 83 % der Behandelten) (Khitri, Bartoli et al. 2023).

Von einer Therapie mit *Ciclosporin A*, welches hohe Effektivität in der Behandlung okulärer Läsionen hat, wird in der Behandlung neurologischer Komplikationen abgeraten, da die darunter gelegentlich beobachteten ZNS-Nebenwirkungen nur schwer von den Symptomen der Grunderkrankung differenziert werden können.

Sinus- und/oder zerebrale Venenthrombosen werden häufig im Sinne eines individuellen Therapieversuchs antikoaguliert (Saadoun, Wechsler et al. 2009), während für periphere Beinvenenthrombosen kein Konsens besteht. Hier scheint die Immunsuppression wichtiger als die Antikoagulation zu sein (Ahn, Lee et al. 2008). Im Falle von Sinusthrombosen sollte sich die Wahl der ggf. immunsuppressiven Behandlung nach individuellen Patientenmerkmalen wie der Schwere der Erkrankung, einem möglichen rezidivierenden Verlauf und der Beteiligung anderer Organe richten (Alpsoy, Leccese et al. 2021).

Es wird diskutiert, dass die Antikoagulation das Risiko von Blutungen bei Pat. mit Behçet-assoziierten Aneurysmen erhöht (Tascilar, Melikoglu et al. 2014). Zuletzt wurden Fallberichte über den erfolgreichen Einsatz der kathetergesteuerten endovaskulären Thrombolyse bei refraktärer Thrombose publiziert.

2.2.8 Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine autoimmune Multiorganerkrankung mit hoher Variabilität in Präsentation und Krankheitsverlauf. Die Inzidenz liegt in Europa bei ca. 2–4 pro 100.000 Personenjahre, seine Prävalenz um 40/100.000 mit einer weltweiten Tendenz zur Zunahme in den letzten Dekaden (Kuhn, Bonsmann et al. 2015, Rees, Doherty et al. 2017). Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (4 : 1 bis 10 : 1) und erkranken vorzugsweise nach der Pubertät, mit einem Erkrankungsgipfel um die 4. Lebensdekade (Rees, Doherty et al. 2017).

Ursache ist eine komplexe Störung der Immunregulation, die wahrscheinlich über einen Defekt der Clearance apoptotischen Materials zum Verlust der immunologischen Selbsttoleranz gegenüber nukleären Autoantigenen mit Bildung von Autoantikörpern und dann auch Immunkomplexen führt, welche durch ausufernde proinflammatorische Zytokin- und Zellrekrutierungsmuster Gewebsschäden zur Folge haben (Mahajan, Herrmann et al. 2016).

Eine ZNS-Beteiligung wird – je nach Genauigkeit ihrer Definition, insbesondere auch nach direkter oder indirekter Zuordnung zur Grunderkrankung und der eingesetzten Untersuchungsverfahren – in 6,4 % bis 93 % der Fälle berichtet (Jafri, Patterson et al. 2017). Ätiologisch ist vor allem zwischen den häufigeren mikro- und makroangiopathisch oder durch ein Antiphospholipidsyndrom bedingten Durchblutungsstörungen und den selteneren entzündlich-neurotoxischen Manifestationen zu unterscheiden. Diese gehen mit immunkomplexvermittelter Komplementaktivierung, erhöhter Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, intrathekaler Migration von Autoantikörpern und lokaler Produktion von Immunkomplexen und proinflammatorischen Zytokinen einher, was meist zu einer

diffusen neurologischen Symptomatik führt (Govoni, Bortoluzzi et al. 2016, Jafri, Patterson et al. 2017).

Klinik

Häufigste klinische Symptome des SLE sind mehr oder weniger charakteristische Hautveränderungen, die in eine akute Form (generalisiertes makulopapulöses Exanthem, Schmetterlingserythem, leukozytoklastische Vaskulitis), eine subakut-kutane (symmetrische, anuläre, polyzyklische und/oder papulosquamöse/psoriasiforme Hautveränderungen lichtexponierter Hautareale) und eine chronisch-diskoide Form unterteilt werden (Kuhn, Bonsmann et al. 2015). Arthritiden (nicht destruierend), Serositiden (abakteriell), hämatologische Manifestationen (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie) und konstitutionelle Symptome (Fieber, Lymphadenopathie, Gewichtsabnahme, Müdigkeit) sind häufige, aber nicht SLE-spezifische Manifestationen. Prognostisch und aufgrund ihrer Häufigkeit (ca. 50 % der Lupus-Pat.) ist eine Nierenbeteiligung (Lupusnephritis, LN) am bedeutsamsten (Bertsias, Tektonidou et al. 2012).

Das American College of Rheumatology beschrieb 19 verschiedene neuropsychiatrische Manifestationen beim SLE (**Tabelle 23**) (1999), wobei bessere Attributionsmodelle die Prävalenz eines neuropsychiatrischen SLE (NPSLE) auf 6 % bis 12 % im ersten Jahr der Diagnose und insgesamt auf 19 % bis 38 % genauer bestimmen ließen (Jafri, Patterson et al. 2017). Legt man ausschließlich epileptische Anfälle und Psychosen zugrunde, haben nur 6,4 % einen NPSLE. Nimmt man Hirnnervenlähmungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, kortikale Dysfunktion, kognitives Impairment, periphere Neuropathien und eine transverse Myelitis hinzu, sind dies 29 % der SLE-Pat. Mit geringfügigen und unspezifischen NPSLE-Symptomen wie Kopfschmerzen sind 39 % betroffen (Borowoy, Pope et al. 2012). Die meisten (50–60 %) NPSLE-Manifestationen treten zu Beginn der Erkrankung auf, davon 40–50 % im Kontext einer allgemeinen Krankheitsaktivität (Bertsias, Ioannidis et al. 2010).

Tabelle 23. Neuropsychiatrische Syndrome beim SLE nach American College of Rheumatology 1999

Zentralnervensystem
aseptische Meningitis
zerebrovaskuläre Erkrankungen
demyelinisierende Syndrome
Kopfschmerzen (einschließlich Migräne)
Bewegungsstörung (Chorea)
Myelopathie
Anfallsleiden
akuter Verwirrtheitszustand
Angststörung
kognitive Dysfunktion
Stimmungsschwankungen (mood disorder)
Psychosen
Peripheres Nervensystem
akute entzündliche inflammatorische Polyradikuloneuritis (Guillain-Barré-Syndrom)
autonome Störungen
Mononeuropathien (Einzel- oder Multiplexmanifestationen)
Myasthenia gravis
Hirnnerven-Neuropathie
Plexus-Neuropathien
Polyneuropathien

Diffuse NPSLE-Manifestationen

Kopfschmerzen und Stimmungstörungen sind die häufigsten neuropsychiatrischen Beschwerden bei SLE-Pat., aber meist nicht direkt auf den SLE zurückzuführen. Ähnliches gilt für kognitive Dysfunktionen wie Gedächtnis-, Lern- oder Konzentrationsstörungen. Akute Verwirrtheitszustände und Psychosen sind seltene (ca. 1–5 % der SLE-Fälle) Manifestationen, die oft ohne strukturelle Veränderungen (z. B. in der MRT) einhergehen.

SLE-Pat. haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES), welches durch Kopfschmerzen, Wesensveränderungen, Sehstörungen und Anfälle mit Nachweis von ödematösen White-Matter-Veränderungen im MRT gekennzeichnet ist und nicht als eine direkte Manifestation eines NPSLE angesehen wird. Die Pathophysiologie des PRES ist nicht gut verstanden, autoregulatorische Störungen der zerebralen Durchblutung mit Hyperperfusion, meist korrelierend mit chronischen Blutdrucksteigerungen, möglicherweise begünstigt durch zusätzliche endotheliale Veränderungen, werden diskutiert (Jafri, Patterson et al. 2017).

Fokale NPSLE-Manifestationen

3–15 % der SLE-Pat. erleiden im Laufe ihrer Erkrankung einen Schlaganfall. Das relative Risiko hierfür ist erhöht, in einer großen Analyse aus Krankenhausregistern der USA auf 1,5 (Jafri, Patterson et al. 2017), in Kohortenstudien bis zu einem relativen Risiko von 8. Dabei spielen thrombotische Ereignisse bei beschleunigter Arteriosklerose durch die chronische Erkrankung und ihre Therapie, entzündliche Gefäßprozesse und Zustände von Hyperkoagulabilität infolge eines nephrotischen Syndroms oder eines Antiphospholipidsyndroms (APS) pathogenetisch eine Rolle.

Epileptische Anfälle entwickeln 8–18 % der SLE-Pat. Unmittelbar Lupus-assoziiert treten sie am häufigsten zu Beginn der Erkrankung bzw. im Rahmen eines akuten Krankheitsschubs auf. Sie führen nicht zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko (Bertsias, Ioannidis et al. 2010, Jafri, Patterson et al. 2017).

Diagnostik

Diagnose des SLE

Wichtig ist die interdisziplinäre Herangehensweise bei diesem Krankheitsbild, um die typischen „Mosaik“ von entzündlichen Hautveränderungen, muskuloskelettalen und Allgemeinsymptomen sowie labortechnischen Befunden wie Anämie, Leukopenie und Hypergammaglobulinämie richtig einzuordnen. Hoch sensitiv für die Diagnose eines SLE sind antinukleäre Antikörper (ANA), welche in praktisch allen Fällen eines *systemischen* Lupus nachweisbar sind. Da sie auch bei verschiedenen anderen Kollagenosen (in ähnlich hoher Frequenz) vorkommen, sind sie nicht spezifisch für den SLE. Spezifische Autoantikörper sind die gegen Doppelstrang (ds)-DNA- und gegen bestimmte ENA-Antigene (wie anti-Sm). Anti-Ro/SS-A-Antikörper gelten auch als spezifisch, kommen aber auch bei dem Sjögren-Syndrom vor. Für einen Komplementverbrauch bei SLE ist die gleichzeitige Erniedrigung der Komplementfaktoren C3 und C4 aussagekräftiger als die nur eines Komplementfaktors (Kuhn, Bonsmann et al. 2015). Im Verlauf gilt ein Anstieg der ds-DNA-Antikörper, begleitet von einem Abfall der Komplementfaktoren C3 und C4, als *die* serologische Konstellation einer gesteigerten Krankheitsaktivität bzw. eines (bevorstehenden) Schubes.

Auch wenn sie nicht für die Diagnosestellung des SLE konzipiert sind, geben die neuen SLE-Klassifikationskriterien von EULAR und ACR einen Überblick über die typischen Befunde (**Tabelle 24**). Wichtig dabei ist, dass ANA vorliegen müssen und keine andere bzw. bessere Erklärung für ein Symptom besteht.

Bestimmte Autoantikörper werden immer wieder mit einem NPSLE in Zusammenhang gebracht, die praktische Bedeutung ist aber sehr limitiert. Eine schon lange diskutierte Assoziation von Antikörpern (Ak) gegen phosphorylierte ribosomale Proteine (anti-ribosomale P-Ak oder nur anti-P) mit dem NPSLE bestätigte sich nur in einem Teil der Betroffenen sowie auch bei verschiedenen anderen Organmanifestationen des SLE, sodass die Bestimmung im Einzelfall nicht weiterhilft. Es ist auch nicht klar, welche Antikörper evtl. nur oder überwiegend im Liquor gefunden werden bzw. ob deren Nachweis im Liquor nur Ausdruck einer entzündlich bedingten Störung der Blut-Hirn-Schranke darstellt. Anti-Glutamat-Rezeptor-Antikörper (anti-NMDA) wurden in 30–40 % der SLE-Pat. berichtet und scheinen eine Untergruppe von ds-DNA-Antikörpern darzustellen, die mit NMDA-Rezeptoren im

Gehirn kreuzreagieren. Sie wurden sowohl im Serum als auch im Liquor gefunden, aber eine klare Assoziation zum NPSLE konnte nicht gezeigt werden (Govoni, Bortoluzzi et al. 2016).

Aquaporin-4-IgG-Antikörper sind hochspezifisch (85–99 %) für die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD, Devic-Syndrom), welche assoziiert mit einem SLE auftreten kann (Jafri, Patterson et al. 2017). Da NMOSD auch bei anderen Autoimmunerkrankungen auftritt (Sjögren-Syndrom, Hashimoto), handelt es sich wahrscheinlich um Komorbiditäten.

Tabelle 24. EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für den SLE nach Aringer, Costenbader et al. 2019

Klinische Domänen und Kriterien	Wichtung
konstitutionelle Symptome	
Fieber	2
Haut	
nicht vernarbende Alopezie	2
orale Ulzera	2
subakut-kutaner oder discoider LE	4
akuter kutaner LE	6
Arthritis	
Synovitis in ≥ 2 Gelenken oder Druckschmerz in ≥ 2 Gelenken mit Morgensteife ≥ 30 Minuten	6
Neurologie	
Delir	2
Psychose	3
epileptische Anfälle	5
Serositis	
Pleura- oder Perikarderguss	5
akute Perikarditis	6
Hämatologie	
Leukopenie	3
Thrombopenie	4
Autoimmunhämolyse	4
Nieren	
Proteinurie $> 0,5$ g/24 h	4
Lupusnephritis (histol.) Typ II, V	8
Lupusnephritis (histol.) Typ III, IV	10
Immunologische Domänen und Kriterien	Wichtung
Antiphospholipid-Ak	
aCL > 40 GPL oder MPL oder a β 2GPI > 40 GPL oder LA +	2
Komplement	

C3 oder C4 vermindert	3
C3 und C4 vermindert	4
spezifische Auto-Ak (maximal 6 Punkte werden vergeben)	
a-ds-DNS-Ak	6
a-Sm-Ak	6

Voraussetzung: ANA (HEp2-IFT) $\geq 1 : 80$. Klassifikation als SLE ab 10 Punkten. Innerhalb jeder Domäne geht nur der jeweils höchste Score in den Gesamtscore ein. Ein Kriterium wird nicht gewertet, wenn eine andere, wahrscheinlichere Ursache vorliegt (wie z. B. Infektion, NPL, Medikamente oder andere Erkrankungen), Kriterien müssen nicht gleichzeitig vorliegen, ein Kriterium ist erfüllt, wenn es zu einer Gelegenheit dokumentiert vorlag, es muss mindestens ein Kriterium aktuell vorhanden sein. aCL = anti-Cardiolipin, GPL = IgG Phospholipid Units, MPL = IgM Phospholipid Units, a β 2GPI = anti- β 2-Glykoprotein, LA = Lupus-Antikoagulans.

Antiphospholipidantikörper (aPL) weisen eine Assoziation mit zerebrovaskulären Manifestationen im Rahmen des SLE auf, jedoch nicht mit entzündlichen ZNS-Manifestationen. Bei den aPL handelt es sich aber nicht um für einen NPSLE spezifische Autoantikörper. Sie finden sich in ca. 30–35 % der SLE-Pat., sind aber erst ab einer gewissen Höhe (40 I.E./ml und höher für Anti-Cardiolipin-Ak und Ak gegen β 2-Glykoprotein 1) bzw. bei Nachweis eines Lupus-Antikoagulans (LA) aussagekräftig für das Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms (APS). Ein LA ist oft in der Routinediagnostik schon erkennbar an einer verlängerten aPTT vor einer Antikoagulation mit Heparinen, Vitamin-K-Antagonisten und direkten oralen Antikoagulantien. Für die Diagnose eines APS werden neben dem wiederholten Nachweis der aufgeführten serologischen Auffälligkeiten klinisch venöse und arterielle Thrombosen bzw. wiederholte Aborte gefordert. Ein solches APS kommt bei ca. 25 % aller SLE-Fälle vor (also deutlich seltener als nur die Phospholipidantikörper). Dabei kommt es zu transitorischen ischämischen Attacken, territorialen Insulten oder einer generalisierten inneren und äußeren Hirnatrophie auf dem Boden eines Multiinfarktsyndroms. Aseptische Herzklappenauflagerungen (Libman-Sacks-Endokarditis) sind beim SLE mit APS eine potenzielle Quelle zerebraler Embolien (Ruiz-Irastorza, Crowther et al. 2010). Eine wichtige Risikokonstellation für thromboembolische, auch zerebrale Manifestationen ist beim APS das Vorliegen einer sogenannten Triple-Positivität (Pengo, Bison et al. 2016), d. h. des gleichzeitigen Nachweises von (hoch positiven) Antikörpern gegen Cardiolipin, β 2-Glykoprotein 1 sowie eines Lupus-Antikoagulans in der Gerinnungsdiagnostik.

Diagnostik des NPSLE

Die diagnostische Aufarbeitung und Differenzialdiagnose neuropsychiatrischer Symptome bei Pat. mit SLE unterscheidet sich nicht von der bei Pat. ohne SLE mit den gleichen neurologischen Symptomen (Bertsias, Ioannidis et al. 2010, Jafri, Patterson et al. 2017). Diese umfasst vor allem eine sorgfältige Anamnese in Bezug auf Medikamente, Komorbiditäten und die Suche nach evtl. Hinweisen auf infektiologische Ursachen (z. B. begünstigt durch Immunsuppression). Da bestimmte, eher „vaskulitisch“ bedingte Formen des NPSLE mit der allgemeinen Krankheitsaktivität des SLE assoziiert sind (s. o.), ist es wichtig, diese einzuschätzen.

Laboruntersuchungen sollten ein vollständiges Blutbild (Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie), umfassende klinisch-chemische Parameter (Niereninsuffizienz, Myositis, Hämolyse), Urinuntersuchungen (nephritisches Sediment), Bestimmung des CRP (Infektion), der

Serumelektrophorese bzw. Immunglobuline (Hypergammaglobulinämie, IgG-Erhöhung) und Parameter der plasmatischen Gerinnung (verlängerte PTT) beinhalten. An spezifischen Tests sind die Bestimmung von ANA, C3, C4 sowie der Antikörper gegen ds-DNA, Cardiolipin und β 2-Glykoprotein sowie des Lupus-Antikoagulans zu empfehlen (Bertsias, Ioannidis et al. 2010, Jafri, Patterson et al. 2017).

Liquoruntersuchungen dienen vor allem dem Ausschluss von Infektionen und evtl. primären entzündlichen ZNS-Erkrankungen, können aber auch Hinweise auf einen NPSLE geben (Pleozytose, Erhöhung von Eiweiß, IgG-Index). Bildgebende Verfahren, elektrophysiologische und neuropsychologische Untersuchungen können helfen zu entscheiden, ob eine bestimmte klinische Manifestation auf einen NPSLE zurückzuführen ist (Bertsias, Ioannidis et al. 2010, Govoni, Bortoluzzi et al. 2016).

Die Sensitivität der MRT bei aktivem NPSLE liegt im Durchschnitt bei 57 % (64 % bei schweren, 30 % bei leichten Symptomen eines NPSLE, 76 % bei fokalen, 51 % bei diffusen Symptomen eines NPSLE), wobei das häufigste pathologische Muster mit fokalen hyperintensiven T2-gewichteten Läsionen in der subkortikalen und periventrikulären weißen Substanz häufig auch bei Pat. ohne aktiven NPSLE zu finden ist (Bertsias, Ioannidis et al. 2010, Govoni, Bortoluzzi et al. 2016, Jafri, Patterson et al. 2017). Vor allem unter immunsuppressiver Behandlung sollte differenzialdiagnostisch im Einzelfall auch eine progressive multifokale Leukenzephalitis (PML) mittels JC-Virus-PCR im Liquor ausgeschlossen werden.

Therapie

Für die Behandlung des SLE liegen aktualisierte EULAR-Empfehlungen vor (Fanouriakis, Kostopoulou et al. 2024). Empfohlen werden für alle SLE-Betroffenen Hydroxychloroquin (HCQ) mit einer Zieldosis von 5 mg/kg KG und GC in Abhängigkeit von den Organmanifestationen. Bei HCQ müssen die retinale und die Neurotoxizität beachtet werden. Die Erhaltungsdosis der GC sollte möglichst bei < 5 mg Prednisonäquivalent pro Tag liegen.

Für Betroffene, die auf HCQ und GC nicht ausreichend ansprechen, sind MTX, AZA, MMF als Immunsuppressiva oder die monoklonalen Antikörper Belimumab oder Anifrolumab zu evaluieren (Fanouriakis, Bertsias et al. 2023).

Bei vitaler Bedrohung und/oder Organdysfunktion kommt CYC i. v., bei refraktärem Verlauf RTX infrage.

Für die Therapie der autoimmunen Thrombozytopenie werden GC mit IVIG und RTX oder CYC empfohlen, bei der proliferativen Lupusnephritis GC und niedrig dosiert CYC oder MMF. Auch die Kombination mit Belimumab oder den Calcineurin-Inhibitoren Voclosporin oder Tacrolimus ist eine Option (Fanouriakis, Bertsias et al. 2023).

Nicht zuletzt aufgrund der schwierigeren Diagnose und Differenzierung gibt es – anders als bei der Lupusnephritis – nur wenige valide Studien zum NPSLE. Verlässliche Biomarker für die Krankheitsaktivität sind ebenso wenig verfügbar wie Outcome-Parameter für eine ZNS-Beteiligung (Govoni, Bortoluzzi et al. 2016). Die EULAR-Empfehlungen für das Management des NPSLE (Fanouriakis et al. 2024) beruhen nahezu ausschließlich auf Expertenkonsens.

Die spezifische Therapie des NPSLE hängt davon ab, ob die zugrunde liegende Störung entzündlicher (ZNS-Vaskulitis) oder thromboembolischer Natur ist, was aber nicht immer einfach zu unterscheiden ist. Nur selten sind beide Mechanismen gleichzeitig anzunehmen (z. B. beim sog. katastrophalen Antiphospholipidsyndrom oder bei einem hämolytisch-urämischem Syndrom im Rahmen des SLE). Wenn bei NPSLE von einem entzündlichen Prozess ausgegangen wird (z. B. aseptische Meningitis, Neuritis nervi optici, transverse Myelitis, periphere Neuropathie, refraktäre Anfälle, Psychose, akute Verwirrheitszustände) und eine allgemeine Krankheitsaktivität besteht, werden GC in Kombination mit CYC oder RTX empfohlen (Fanouriakis, Kostopoulou et al. 2024). Die Dosis der GC (in schweren Fällen zunächst hoch dosiert parenteral) und die Aggressivität der Immunsuppression richten sich nach der Schwere des NPSLE (und der sonstigen Krankheitsaktivität). Bei den Studien mit den monoklonalen Antikörpern Belimumab und Anifrolumab wurden Betroffene mit NPSLE-Manifestationen ausgeschlossen, sodass deren Nutzen bei NPSLE unklar ist.

Eine *Antikoagulation* mit Vitamin-K-Antagonisten wird für NPSLE-Manifestationen eines Antiphospholipidsyndroms (APS) empfohlen – ohne Immunsuppression (wenn nicht andere SLE-Manifestationen eine solche erfordern). Die Antikoagulation ist einer Aggregationshemmung zur sekundären Prävention von arteriellen Ereignissen (einschließlich Schlaganfall/TIA) beim APS überlegen. Unter direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) zeigte sich im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten ein erhöhtes Rezidivrisiko arterieller thrombotischer Ereignisse (*odds ratio*, OR: 5,43), insbesondere von Schlaganfällen (OR: 10,74) (Khairani, Bejjani et al. 2023).

Gerinnungsaktive Medikamente wurden auch bei ischämischer Optikusneuropathie, Chorea sowie einer Myelitis eingesetzt, wenn aPL vorlagen und eine Immunsuppression nicht wirksam war (Bertsias, Tektonidou et al. 2012, Borowoy, Pope et al. 2012, Govoni, Bortoluzzi et al. 2016).

Eine Thrombozytenaggregationshemmung wird nur primärpräventiv beim APS ohne klinische Manifestationen empfohlen (Fanouriakis, Kostopoulou et al. 2024) (Fanouriakis et al. 2024).

Das erhöhte krankheits- und therapiebedingte Risiko für Infektionen, maligne Erkrankungen und Osteoporose sollte bei der Betreuung berücksichtigt werden.

2.2.9 Sjögren-Syndrom

Definition, Epidemiologie, Ätiologie und Prognose

Es ist von einigen Autoren/Autorinnen vorgeschlagen worden, von der Sjögren-Erkrankung (SE) statt dem Sjögren-Syndrom zu sprechen, da es sich um eine definierte Autoimmunerkrankung mit eindeutigen histopathologischen Veränderungen handele (Baer & Hammitt 2021, Devauchelle-Pensec, Mariette et al. 2023). Die EULAR hat sich dieser Nomenklatur jedoch nicht angeschlossen, weswegen in dieser Leitlinie weiterhin der Begriff Sjögren-Syndrom verwendet wird. Dieses Krankheitsbild ist eine systemische Autoimmunerkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen (Mariette & Criswell 2018, Mariette et al. 2018). Die Prävalenz in der Bevölkerung wird auf 0,5 % und die Inzidenz auf 4/10.000 Personen geschätzt; somit handelt es sich um eine der häufigsten rheumatologischen Erkrankungen (Patel & Shahane 2014).

Pathophysiologisch wird zu Beginn der Erkrankung eine viral getriggerte Entzündung der glandulären Epithelzellen vermutet (Maslinska & Kostyra-Grabczak 2022). In den exokrinen Drüsen (insbesondere Tränen- und Speicheldrüsen) finden sich perivaskulär und periductal Immunkzellen (CD4+-T-Zellen und B-Zellen) mit Bildung von Lymphfollikeln in 20–25 % der Fälle (Alunno, Ibba-Manneschi et al. 2019). Die Erkrankung ist durch polyklonale B-Zell-Aktivierung, Immunkomplexe und Autoantikörper gegen Immunglobuline, zelluläre, nukleäre und weitere Antigene charakterisiert. Hierdurch kommt es zu extraglandulären Manifestationen mit Beteiligung von Nieren, Lunge oder Nervensystem. Rezente Studien bestätigten eine neurologische Manifestation bei dem primären Sjögren-Syndrom in 19,5–46 % der Fälle (Ye, Chen et al. 2018, Fan, Dai et al. 2021, Seeliger, Dreyer et al. 2023, Seeliger, Kramer et al. 2023). Hierbei ist die Beteiligung des peripheren Nervensystems (PNS) deutlich häufiger als jene des zentralen Nervensystems (ZNS) (Mekinian, Tennenbaum et al. 2020). Es können auch kombiniert ZNS und PNS betroffen sein, eine isolierte ZNS-Beteiligung wird auf 2–5 % geschätzt.

Das primäre Sjögren-Syndrom lässt sich von einer sekundären Form abgrenzen. Diese liegt im Kontext anderer Autoimmunerkrankungen – meist systemischer Lupus erythematodes (SLE), rheumatoide Arthritis (RA) und systemische Sklerose, aber auch Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), Multiple Sklerose (MS) und Myasthenia gravis (MG) – vor.

Etwa 5–10 % der Erkrankten mit primärem Sjögren-Syndrom entwickeln ein Lymphom (Nocturne, Pontarini et al. 2021). Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für weitere Malignome.

In einer rezenten Kohortenstudie waren nach einer mittleren Beobachtungszeit von 8,6 Jahren 7,7 % der Pat. mit primärem Sjögren-Syndrom verstorben (Brito-Zeron, Flores-Chavez et al. 2023). Die Rate jener Pat., die aufgrund von extraglandulären Manifestationen inklusive Malignomen versterben, ist rückläufig (14 %), der Großteil der Todesfälle ist durch kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen bedingt (insgesamt 60%).

Klinik

Das primäre Sjögren-Syndrom wird am häufigsten in der 5. bis 6. Lebensdekade diagnostiziert, Frauen sind deutlich häufiger betroffen (F : M – 9 : 1). Bei Vorliegen einer neurologischen Beteiligung ist die Geschlechterpräferenz je nach Studie fast aufgehoben oder zuungunsten von Männern verschoben (Ye, Chen et al. 2018, Seeliger, Kramer et al. 2023).

Das Kardinalsymptom des SS ist eine durch Funktionsstörung der exokrinen Drüsen hervorgerufene Sicca-Symptomatik der Augen und/oder des Mundes. Die Sicca-Symptomatik ist bei zwei Dritteln der Pat. Erstsymptom des SS und manifestiert sich als Xerophthalmie und/oder Xerostomie. Die Drüsenfunktionsstörung kann auch die Haut, den Respirationstrakt und/oder die Genitalien betreffen. Ein Drittel der Pat. berichtet über eine episodische oder chronische, meist beidseitige Schwellung der Ohrspeicheldrüse. Die Ageusie und Anosmie wird auf die verminderte Speichelproduktion zurückgeführt. Jüngere Pat. (< 35 Jahre) weisen häufig Fieber, Lymphadenopathie und hohe Krankheitsaktivität auf (Garcia-Carrasco, Ramos-Casals et al. 2002). Die Krankheitsaktivität wird in klinischen Studien mit dem ESSDAI (*European League against Rheumatism Sjögren's Syndrome disease activity index*) quantifiziert. In diesem wird in zwölf verschiedenen Domänen – wie beispielsweise verschiedene Organsysteme, hämatologische Auffälligkeiten oder konstitutionelle

Symptome – die Krankheitsaktivität quantifiziert und ein Summenscore gebildet, der von 0 bis 123 reicht (nähere Einordnung siehe unten) (Seror, Theander et al. 2014).

Zu den extraglandulären Manifestationen zählen

- *unspezifische Symptome* (Arthralgien, Arthritis, Raynaud-Phänomen und Fatigue),
- *periepitheliale Entzündung* der Nieren (interstitielle Nephritis), der Lungen (Erkrankung der kleinen Atemwege) und der Leber (primäre-biliäre-Zirrhose-artig) und
- *Folgen der Ablagerung von Immunkomplexen* (Purpura, Glomerulonephritis, periphere Neuropathien) (Argyropoulou & Tzioufas 2020).

Die Rolle des Immunsystems ist bei den ZNS-Manifestationen mit Ausnahme jener seltenen Fälle, bei denen eine zerebrale Vaskulitis festgestellt wurde, nicht ausreichend geklärt. Die vaskulitische Manifestation eines Sjögren-Syndroms weist ein weites klinisches Spektrum auf und kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen (Alunno, Carubbi et al. 2019). Eine Metaanalyse zeigte eine 1,46-fach erhöhte Mortalität für das primäre SS gegenüber der Normalbevölkerung (Huang H et al. 2021). Als Risikofaktoren wurden höheres Alter, männliches Geschlecht, Vorliegen einer Vaskulitis, Lungenbeteiligung, erniedrigte Komplementfaktoren, Nachweis von anti-La/SSB-Antikörpern und Bestehen einer Kryoglobulinämie identifiziert.

Neurologische Beschwerden können der Sicca-Symptomatik vorangehen (25–65 %) (Fauchais, Magy et al. 2012). In solchen Fällen wurde im Mittel ein zeitlicher Abstand von 24 Monaten festgestellt. Risikofaktoren für eine neurologische Beteiligung bei < 50-jährigen Pat. (primäres und sekundäres SS) waren niedrige Komplement-C3-Spiegel (Ye, Chen et al. 2018). Bei > 50-jährigen Pat. (primäres SS) waren ein Nachweis von ANA-Antikörpern (Ak), eine kardiale Beteiligung oder eine Atrophie der Speicheldrüsen mit einem erhöhten Risiko für eine Beteiligung des Nervensystems assoziiert. Als Risikofaktoren für eine ZNS-Manifestation bei dem primären SS wurden eine Lungenbeteiligung, anti-SSA-Ak und niedrige C3-Titer identifiziert (Fan, Par-Young et al. 2023).

Polyneuropathie

Eine der häufigsten neurologischen Manifestationen beim SS ist die Polyneuropathie. Häufigkeiten von bis zu 15 % der DD-Pat. sind beschrieben. Frauen sind deutlich häufiger als Männer betroffen und das typische Erkrankungsalter liegt bei 59 Jahren. Typisch ist das Auftreten einer axonalen Polyneuropathie, in der Häufigkeit gefolgt von einer sensorischen Gangliopathie. Auch periphere und kraniale Mononeuropathien, so des Nervus trigeminus, können auftreten (Liampas, Parperis et al. 2023). CIDP und GBS-artige Verläufe sind beschrieben (Perzynska-Mazan, Maslinska et al. 2018).

Zerebrale Ischämien und Vaskulitis

Das Sjögren-Syndrom ist mit einer erhöhten Rate an Läsionen in der weißen Substanz assoziiert. Diese T2-/FLAIR-Hyperintensitäten sind subkortikal und periventrikulär gelegen, ein typisches Verteilungsmuster konnte bislang noch nicht identifiziert werden (Modis et al. 2022, Modis et al. 2023). Die Läsionen dürften zum einen als Folge mikrovaskulärer Prozesse entstehen, es besteht ein erhöhtes Risiko für eine subklinische Arteriosklerose (Karakasis, Patoulas et al. 2023). Zu beachten ist die erhöhte Rate von vaskulären Risikofaktoren (Hypertension, Hypercholesterinämie, Diabetes,

Vaskulitis, Raynaud-Phänomen) bei dem primären Sjögren-Syndrom (McCoy & Baer 2017, Zippel, Beider et al. 2022, Fan, Par-Young et al. 2023).

Eine entzündliche Genese dürfte nur bei Vorliegen einer zerebralen Vaskulitis eine Rolle spielen. Es gibt vereinzelte Fallberichte zu zerebralen Vaskulitiden der kleineren und mittleren Gefäße, gelegentlich in Assoziation mit einer Kryoglobulinämie (Alunno, Carubbi et al. 2019). Eine zerebrale Vaskulitis ist selten und wurde nur bei 10/238 Pat. (4 %) in einer Kohorte mit primärem Sjögren-Syndrom und neurologischen Manifestationen festgestellt (Seeliger, Kramer et al. 2023). Der bildgebende Nachweis einer subarachnoidalen oder intrazerebralen Blutung kann hinweisend auf eine zerebrale Vaskulitis sein.

Aseptische Meningitis und akute Enzephalitis

Die aseptische Meningitis und akute Enzephalitis sind seltene Manifestationen (Galetta & Bhattacharyya 2021). Eine Literatursuche für die akute Enzephalitis bis Juli 2021 konnte nur 18 Fälle identifizieren, für die aseptische Meningitis wurden bis September 2019 35 Fälle berichtet (Akiyama, Oiwa et al. 2020, Higashida-Konishi, Akiyama et al. 2022). Zum klinischen Spektrum der akuten Enzephalitis infolge eines primären Sjögren-Syndroms gehören Vigilanzminderung, Verwirrtheit, kognitiver Abbau, Lethargie, epileptische Anfälle und fokale-neurologische Ausfälle. Zu den weiteren klinischen Manifestationen zählen Bewegungsstörungen mit Chorea, Tremor, Athetose oder nicht L-Dopa-responsives Parkinson-Syndrom (Alunno, Carubbi et al. 2019). Es können Prodromi in Form von Kopfschmerzen, Arthralgien, Verwirrtheit und meningealen Zeichen, gelegentlich auch Fieber auftreten (Fauchais, Magy et al. 2012). In 48–72 % der Fälle wird die Diagnose eines primären Sjögren-Syndroms erst im Zuge einer klinischen Manifestation der aseptischen Meningitis/akuten Enzephalitis gestellt (Akiyama, Oiwa et al. 2020, Higashida-Konishi, Akiyama et al. 2022). Das zerebrale MRT zeigt T2-hyperintense Läsionen, die zumeist Kontrastmittel aufnehmen. Die Läsionen können supra- und infratentoriell lokalisiert sein sowie bilateral vorliegen. Im Liquor findet sich zumeist eine milde lymphomonozytäre Pleozytose, eine Zellzahl bis 900 Zellen/ μ l ist auch beschrieben (Akiyama, Oiwa et al. 2020, Higashida-Konishi, Akiyama et al. 2022). Häufig liegt eine leichte Proteinerhöhung im Liquor vor.

MS-artige zerebrale Läsionen und Verläufe

Der klinische Verlauf in Kombination mit den zerebralen Läsionen erfordert primär eine Abgrenzung zur schubförmigen und progredienten MS (Delalande, de Seze et al. 2004). Das Vorliegen eines „*central vein sign*“ kann potenziell die Diagnose einer MS unterstützen (Maggi, Absinta et al. 2020). Zuletzt wurde anhand einer Fallserie mit Optikusneuritiden und Myelitiden ein Overlap von MS und primärem Sjögren-Syndrom postuliert (Afzali, Moog et al. 2023). Die These wird auch durch das Ansprechen dieser Pat. auf B-Zell-depletierende Therapien gestützt, vorangehend lag ein Therapieversagen unter immunmodulierenden Substanzen vor. Zu beachten ist, dass MS-Pat. häufig über eine Xerostomie und Xerophthalmie, auch ohne Einnahme von potenziell auslösenden Medikamenten, berichten (Hora, da Silva et al. 2022). Die Diagnosekriterien für ein primäres Sjögren-Syndrom werden allerdings nur selten erfüllt, die Prävalenz des Sjögren-Syndroms unter MS-Erkrankten ist vergleichbar mit jener in der Allgemeinbevölkerung (Masi & Annunziata 2016).

Myelitis

Entzündliche Läsionen können auch im Rückenmark auftreten, vor allem im zervikalen oder thorakalen Myelon. Diese zeigen zumeist eine Längsausdehnung auf >3 oder mehr Wirbelkörpersegmente und können auch multifokal auftreten (2 oder mehr Läsionen: 50 %) (Berkowitz & Samuels 2014, Afzali, Moog et al. 2023). In einer Fallserie waren die spinalen Läsionen auf drei Bereiche des Rückenmarks verteilt: zentral (44 %), peripher (37%) und dorsal (19 %) (Afzali, Moog et al. 2023). Eine rezente Fallserie berichtete über Traktopathien, hierbei waren die Hinterstränge, der spinothalamische Trakt oder die Pyramidenbahn, jeweils beidseits, betroffen (Butryn, Neumann et al. 2020, Butryn et al. 2020).

Die langstreckige Myelitis im Rahmen eines Sjögren-Syndroms tritt häufig als Overlap-Syndrom mit der NMOSD auf (Prasad, Kopp et al. 2023). Die Abgrenzung erfolgt gegenüber spinalen Manifestationen von systemischen Autoimmunerkrankungen und infektiösen Ursachen. Durch isolierte Motoneuronbeteiligung wurden auch ALS-artige Verläufe beschrieben (Lafitte, Amoura et al. 2001).

Optikusneuropathie

Die Optikusneuropathie des SS tritt häufig bilateral auf (Bak, Yang et al. 2017). Es wird eine kombinierte ischämische und demyelinisierende Schädigung der Sehnerven angenommen. Ein Teil der Pat. weist ein Overlap-Syndrom zur NMOSD oder MS auf (Min, Kim et al. 2009). Die klinische Präsentation kann akut oder chronisch sein (Tang & Wei 2013, Tang WQ 2013, Bak, Yang et al. 2017).

Kognitive Störungen

In einer Kohorte von 64 Pat. mit vorwiegend PNS-Manifestation des Sjögren-Syndroms (94%) fand sich eine hohe Rate an Personen mit kognitiven Defiziten (38 % milde und 17 % schwere Defizite) (Seeliger, Jacobsen et al. 2020). Kortikale Atrophie und Erweiterung der Seitenventrikel sind bildgebende Befunde, die häufig bei Personen mit einem Sjögren-Syndrom vorgefunden werden (Modis, Aradi et al. 2022, Modi LV et al. Diagnostics 2024). Ob das primäre Sjögren-Syndrom mit einem erhöhten Risiko für eine Demenz assoziiert ist, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen (Wang, Lin et al. 2022).

Malignomrisiko

Das primäre Sjögren-Syndrom weist ein deutlich erhöhtes Risiko (15- bis 20-fach) für Lymphome auf, das Lebenszeitrisiko liegt bei 5–10 % (Nocturne, Pontarini et al. 2021). Zugrunde liegt wahrscheinlich eine chronische B-Zell-Aktivierung in den exokrinen Drüsen und Schleimhäuten. Es handelt sich meist um Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) vom B-Zell-Typ, histologisch wird vor allem der niedriggradige Marginalzonen-Typ vorgefunden. Die Lymphome entwickeln sich meist in den durch das Sjögren-Syndrom betroffenen Organen, vor allem in den Speicheldrüsen, und hierbei primär *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT)-Lymphome. Zu den signifikanten Prädiktoren für die Entwicklung eines NHL zählen Komplementerniedrigung (*relative risk* (RR): 8,3), Kryoglobulinämie (RR: 6,8), Lymphadenopathie (RR: 3,7), histologischer Nachweis von ektopen keimzentrenähnlichen Strukturen, eine persistierende Parotisschwellung und eine kutane Vaskulitis (Nishishinya, Pereda et

al. 2015). Diese Pat. gelten als Hochrisikogruppe und benötigen eine engmaschigere Verlaufskontrolle. In einem systematischen Review wurden bei dem primären Sjögren-Syndrom eine Prävalenz von 8 % für eine monoklonale Gammopathie und ein 4,5-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung berechnet (Bai, Hu et al. 2023). Das Risiko korrelierte mit dem ESSDAI-Score (s. o.). Zu beachten ist ein erhöhtes Risiko für maligne hämatologische Erkrankungen (Multiples Myelom > Lymphom) bei Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie (Tomi, Belkhir et al. 2016). Somit sollte bei Pat., die eine Hypergammaglobulinämie aufweisen, ein regelmäßiges Screening auf maligne hämatologische Erkrankungen erfolgen.

Neben dem Risiko für maligne hämatologische Erkrankungen (Non-Hodgkin-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, Leukämie und Multiples Myelom) besteht auch ein Risiko für die Entwicklung solider Tumore. Hierzu zählen Lungenkarzinome, Schilddrüsenkarzinome, nicht melanozytäre Hauttumore, Tumore der Niere und der ableitenden Harnwege sowie Tumore der Leber und der Prostata (Zhong, Liu et al. 2022).

Diagnostik

Bis zu 83 % der Pat. mit primärem SS weisen einen positiven antinukleären (ANA)-Ak-Titer auf (Stefanski, Tomiak et al. 2017). Niedrigtitrige (< 1 : 160) und unspezifische ANA-Muster finden sich allerdings auch bei 5–20 % der allgemeinen gesunden Bevölkerung (Li, Karp et al. 2011, Pisetsky 2011). Diagnostisch wegweisend für das SS bei positivem ANA-Befund ist ein feingranuläres Fluoreszenzmuster, das sich bei circa 40–75 % der pSS-Pat. als Anti-Ro/SSA-Ak beziehungsweise bei circa 23–52 % als Anti-La/SSB-Ak differenzieren lässt. Im Serum nachweisbare Anti-Ro/SSA- und Anti-La/SSB-Antikörper sind mit dem Sjögren-Syndrom assoziierte Autoantikörper. Mit maximal 60 % weisen Anti-Ro/SSA-Ak eine höhere Sensitivität und Anti-La/SSB mit über 90 % die höhere Spezifität auf. Positive Anti-Ro/SSA-Ak finden sich auch unter anderen Kollagenosen.

ACR/EULAR-Diagnosekriterien für das primäre Sjögren-Syndrom

Nach den im Jahr 2016 weiterentwickelten europäisch-amerikanischen Klassifikationskriterien (ACR/EULAR) liegt ein primäres Sjögren-Syndrom dann vor, wenn bei signifikanter und objektivierbarer Sicca-Symptomatik der Augen und/oder des Mundes eine pathologische Speicheldrüsenbiopsie vorliegt und/oder eine signifikant erhöhte Konzentration an Ro/SSA-Antikörpern gefunden wird (Shiboski, Shiboski et al. 2017).

Pat. müssen eine seit mindestens 3 Monaten bestehende subjektive Sicca-Symptomatik aufweisen und mindestens eine der Fragen in **Tabelle 25** mit „Ja“ beantworten.

Tabelle 25. ACR/EULAR 2016: subjektive Kriterien der Sicca-Symptomatik nach Andre & Bockle 2022

	Fragen	JA	NEIN
1	Hatten Sie über drei Monate hinweg täglich das Gefühl, trockene Augen zu haben?		
2	Haben Sie wiederholt das Gefühl von Sand oder Grieß im Auge?		
3	Benutzen Sie mehr als dreimal täglich Tränenersatzflüssigkeit?		
4	Hatten Sie über drei Monate hinweg das Gefühl, einen trockenen Mund zu haben?		
5	Trinken Sie häufig, um trockene Speisen schlucken zu können?		

Zu beachten sind zahlreiche Differenzialdiagnosen der Xerostomie und -ophthalmie. Hierbei sind metabolische Ursachen, Umweltfaktoren, hereditäre Ursachen, neuropsychiatrische und entzündliche Erkrankungen, Infekte und Medikamente zu berücksichtigen. Pat., die ein Anticholinergikum einnehmen, sollten nach ausreichender Medikamentenpause (> 5 Halbwertszeiten) erneut evaluiert werden. Des Weiteren müssen gezielt folgende Erkrankungen ausgeschlossen werden: Z. n. Radiatio im Kopf-Hals-Bereich, aktive Hepatitis-C-Infektion, HIV/AIDS, Sarkoidose, Amyloidose, IgG4-Erkrankungen und *Graft-versus-host*-Erkrankungen. Erst dann können die Klassifikationskriterien von **Tabelle 26** angewendet werden.

Tabelle 26. ACR/EULAR 2016: Klassifikationskriterien für das primäre Sjögren-Syndrom nach Andre & Bockle 2022

	Kriterium	Punkt(e)
1	Histologie der Lippenspeicheldrüse: fokale lymphozytäre Sialadenitis & Fokus-Score ≥ 1	3
2	Nachweis von SS-A/Ro-Antikörpern	3
3	pathologischer Befund in der Lissamingrün-/Fluorescein-Färbung (Augenfärbungs-Score ≥ 5) oder Bengal-Rose-Färbung (van Bijsterveld Score ≥ 4) in zumindest einem Auge	1
4	pathologischer Schirmer-Test: ≤ 5 mm nach 5 min in zumindest einem Auge	1
5	unstimulierte Speichelflussrate = UWS $\leq 0,1$ ml/min	1

Abkürzung: UWS = unstimulated whole saliva; für die Lissamingrün-/Fluorescein- sowie die Bengal-Rose-Färbung werden jeweils standardisierte Mengen des Farbstoffs in das Auge appliziert und mittels Spaltlampenuntersuchung das Verteilungsmuster anhand spezieller Scores erhoben (van Bijsterveld 1969, Whitcher, Shiboski et al. 2010).

Vorbestehende Lymphome gelten nicht als Ausschlussdiagnose. Die Diagnose eines Sjögren-Syndroms kann bei einer Punktzahl von ≥ 4 Punkten gestellt werden. Die Sensitivität (96 %) und die Spezifität (95 %) der Kriterien sind hoch, allerdings kann gelegentlich in der Frühphase der Erkrankung eine Gesamtpunktzahl von ≥ 4 nicht erreicht werden. Zu beachten ist, dass es sich bei den Ro/SSA-Antikörpern und/oder der histologischen Beurteilung der Speicheldrüsen (Fokus-Score [FS] ≥ 1) um obligate Kriterien handelt. Die Biopsie erfolgt an der Unterlippe und die histologische Auswertung von lymphozytären Aggregaten durch die Bestimmung des Fokus-Score nach Chisholm und Mason. Dieser gilt als Goldstandard der histologischen Quantifikation der glandulären Lymphozyteninfiltration [Quantifikation pro 4 mm^2 und Graduierung von 0 (keine Lymphozyten) bis 4 (mehr als einen Fokus von > 50 Lymphozyten/ 4 mm^2)] (Chisholm & Mason 1968). Eine Diagnose kann

somit nur gestellt werden, wenn zumindest eines dieser beiden Kriterien erfüllt ist. Bei etwa 30 % der Pat. wird kein Autoantikörper nachgewiesen, sodass die Diagnose auf Basis des histopathologischen Befundes der Speicheldrüsen gestellt wird.

ACR/EULAR-Diagnosekriterien für das sekundäre Sjögren-Syndrom

Ein sekundäres SS kann unter dem Vorliegen einer Kollagenose dann diagnostiziert werden, wenn neben einer Xerophthalmie und Xerostomie 2 der folgenden 3 Befunde vorliegen:

- pathologisch verminderte Tränensekretion,
- pathologisch verminderte Speichelsekretion oder
- positive Lippenspeicheldrüsenbiopsie.

Therapie

Die neuesten Konsensus-basierten Guidelines der EULAR unterteilen die Therapiestrategie in symptomatische Behandlung (Sicca-Symptomatik, Fatigue, Schmerzen) und systemische Behandlung der extraglandulären Manifestationen (Ramos-Casals, Brito-Zeron et al. 2020). Letztere beinhaltet systemische Kortikosteroide, Schizontozide/Malariamittel, Immunsuppressiva, intravenöse Immunglobuline (IVIG) und Biologika. Sowohl Manifestationen des PNS wie auch solche des ZNS werden als potenziell lebensbedrohliche extraglanduläre Erkrankungen eingestuft. Der Einsatz systemischer Therapien wird ab einer zumindest moderaten Schwere der Organmanifestation anhand des ESSDAI propagiert. Der ESSDAI reicht von 0 bis 123 Punkten. Als geringe Aktivität gilt ein ESSDAI unter 5 Punkten, als mäßige Aktivität ein ESSDAI von 5 bis 13 Punkten, und hohe Aktivität ist vorhanden, wenn der ESSDAI bei 14 Punkten liegt oder darüber. Es gibt keine kontrollierten Studien zum Einsatz systemischer Kortikosteroide. Die EULAR empfiehlt eine gepulste Gabe von Methylprednisolon, gefolgt von 0,5 mg/kg/Tag bei schweren und < 0,5 mg/kg/Tag bei moderaten Verläufen. In weiterer Folge wird eine zeitnahe Reduktion auf < 5 mg/Tag angestrebt, unter Zuhilfenahme von Steroid-sparenden immunsuppressiven Substanzen. Die EULAR führt hierzu Leflunomid, Methotrexat, Azathioprine, Mycophenolat und Cyclophosphamid an. Das Therapieansprechen ist als eine Reduktion von 3 oder mehr Punkten im globalen ESSDAI-Score definiert. In Ermangelung von direkten Vergleichsstudien kann keine Präferenz für ein bestimmtes Immunsuppressivum ausgesprochen werden. B-Zell-gerichtete Therapien (Belimumab, Epratuzumab, Rituximab) können bei schwerer, therapierefraktärer Erkrankung überlegt werden. Für alle genannten Therapieverfahren ist das Evidenzniveau niedrig und es liegt keine formale Zulassung vor (Off-label-Therapie). Bei reiner glandulärer Manifestation (Xerophthalmie, Xerostomie) ist keine immunsuppressive Therapie indiziert.

Von der EULAR liegen Therapiealgorithmen für extraglanduläre Manifestation, inklusive Untergruppen von ZNS-Manifestationen, vor (**Tabelle 27**). In einer rezenten Fallserie sprachen MS-Overlap-Manifestationen vor allem auf eine B-Zell-Depletion mit Rituximab an (Afzali, Moog et al. 2023). Bezüglich des therapeutischen Vorgehens bei NMOSD-Overlap-Syndromen wird auf die entsprechende DGN-Leitlinie verwiesen.

Tabelle 27. Therapiealgorithmus für ZNS-Manifestationen des Sjögren-Syndroms, adaptiert nach Ramos-Casals, Brito-Zeron et al. 2020

<p>ZNS-Vaskulitis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erstlinie: gepulste Steroide ▪ Zweitlinie: Cyclophosphamid ▪ Rescue: Rituximab +/- Plasmapherese
<p>Aseptische Meningitis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erstlinie: symptomatisch ▪ bei fehlendem Therapieansprechen wie bei ZNS-Vaskulitis
<p>MS-artige Verläufe</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MS-Medikamente erwägen

Rituximab: 1 g, zweimalig im Abstand von 14 Tagen, Cyclophosphamid gepulste Gabe 0,5 g alle 15 Tage, maximal 6 Verabreichungen

3 Versorgungskoordination

Diagnosestellung und Induktionstherapie erfolgen unter stationären Bedingungen, die Remissionserhaltungstherapie ambulant.

4 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular via AWMF-Onlineportal zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt bei den Koordinatoren/Koordinatorinnen bzw. über das Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch die Koordinatoren Prof. Dr. Krämer und Prof. Dr. Berlit, ihre Interessen wurden von einem anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet. Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird. Die Relevanz der Beziehung kann allerdings gesondert innerhalb der LL-Gruppe zur Diskussion gestellt werden, sie muss nicht zwingend als „hoch“ gewertet werden.

Ergebnisse

Von den insgesamt 8 Mitwirkenden des Redaktionskomitees liegen bei 5 keine Interessenkonflikte vor. Bei 2 Mitwirkenden wurden bei Vortragstätigkeiten hinsichtlich Chugai (Riesenzellarteriitis) lediglich „geringe“ Interessenkonflikte gesehen, weshalb hier keine Enthaltungen erforderlich waren.

Bei 1 Mitwirkenden wurden hinsichtlich RZA und EGPA (Beratungen, AdBoard, Vorträge, Autorentätigkeit) „moderate“ Interessenkonflikte festgestellt. Konsequenz: Er hat die fertiggestellte Leitlinie kommentiert und inhaltlich nur beratend fungiert – bei RZA und EGPA ohne inhaltlichen Einfluss.

Die 50-%-Regel der DGN, d. h. mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine oder nur geringe themenbezogene Interessenkonflikte besitzen, wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

5 Finanzierung der Leitlinie

Es erfolgte keine finanzielle Unterstützung bei der Leitlinienerstellung.

6 Methodik der Leitlinienentwicklung

Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh), DGN-Nachwuchsorganisation Junge Neurologie, Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG), Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)

Auswahl der wissenschaftlichen Belege anhand Medline-Recherche.

Der Leitliniengruppe gehören insgesamt 8 Mitglieder an. Die Empfehlungen wurden zwischen Februar 2023 und Februar 2024 in fünf Videokonferenzen nach der Delphi-Methode überarbeitet oder neu erstellt. Alle Statements und Empfehlungen beruhen auf der im Februar 2024 verfügbaren Evidenz.

Diese Leitlinie ist von der Steuergruppe Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

7 Spezielle Abkürzungen

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
%	Prozent
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitiden
ABRA	Beta-Amyloid-assoziierte Angiitis (<i>Amyloid beta-related angiitis</i>)
aCL	anti-Cardiolipin
ADC	<i>apparent diffusion coefficient</i>
ADEM	akute disseminierte Enzephalomyelitis
Ak	Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (<i>anti-neutrophil cytoplasmatic antibody</i>)
anti-SM	anti-Smith(-Antikörper)
AP	alkalische Phosphatase
aPL	anti-Phospholipid-Antikörper
APS	Antiphospholipidsyndrom
ASS	Azetylsalizylsäure (<i>acetylsalicylic acid</i>)
aβ2GPI	anti-β2-Glykoprotein
AWH	arterielle Wandhyperfluoreszenz
AZA	Azathioprin
BAL	broncho-alveoläre Lavage
BB	Blutbild
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BD	Behçet-Syndrom
BRAO	<i>branch retinal artery occlusion</i>
CAARI	zerebrale Amyloidangiopathie assoziiert mit Inflammation (<i>Cerebral Amyloid Angiopathy-related inflammation</i>)

CADASIL	zerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten (<i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy</i>)
c-ANCA	ANCA mit zytoplasmatischem Muster (Zielantigen meist PR3)
CARASIL	zerebrale autosomal rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukoencephalopathie (<i>Cerebral Autosomal Rezessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy</i>)
cCT	kraniale Computertomographie
CHCC	Chapel-Hill-Klassifikationskriterien (<i>chapel hill classification criteria</i>)
CIMDL	<i>Cocaine-induced midline destructive lesion</i>
cm	Zentimeter
COL4A1/2	Kollagen-Typ 4 alpha 1/2
CRP	C-reaktives Protein
CTA	computertomographische Angiographie
CTC1	CST Telomere Replication Complex Component 1
CV	kryoglobulinämische Vaskulitis
CYC	Cyclophosphamid
DAA	direkt antiviral wirksame [Medikamente] (<i>direct acting antivirals</i>)
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
DCVAS	Diagnosis and Classification of Vasculitis Study
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
DOCK8	Dedicator of cytokinesis protein 8
ds	Doppelstrang
DVO	Dachverband Osteologie
DWI	diffusionsgewichtete Bildgebung (<i>diffusion weighted imaging</i>)
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
ENA	extrahierbares nukleäres Antigen
ESO	<i>European Stroke Organisation</i>
ESR	Erythrozytensedimentationsrate (früher: Blutsenkungsgeschwindigkeit)

ESSDAI	<i>European League against Rheumatism Sjögren's Syndrome disease activity index</i>
EULAR	European League Against Rheumatism
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
FFS	<i>Five Factor Score</i>
FLAIR	<i>fluid attenuated inversion recovery</i>
FS	Fokus-Score
GC	Glukokortikoide
Gd	Gadolinium
GOT/AST	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GPL	IgG Phospholipid Units
GPT/ALT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Alanin-Aminotransferase
HBc	Hepatitis B core
HBC	Hepatitis-C-Virus
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCQ	Hydroxychloroquin
Hg	Quecksilber (chemisches Zeichen)
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HLA	humanes Leukozytenantigen
HLA	humane Leukozytenelastase
HNO	Hals-Nasen-Ohren
i. v.	intravenös
ICB	intrazerebrale Blutung
IE	Internationale Einheit
IFT	indirekter Immunofluoreszenztest
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin

IMT	Intima-Media-Dicke
IVIG	intravenöse Immunglobuline
JC	John Cunningham
KD	Kawasaki-Erkrankung (<i>Kawasaki disease</i>)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LA	Lupus-Antikoagulans
LE	Lupus erythematoses
LN	Lupusnephritis
LSD	Lysergsäurediethylamid
LV	<i>Large-Vessel</i>
m	männlich
MALT	<i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>
MCTD	<i>mixed connective tissue disease</i>
MELAS	Mitochondriopathie mit Enzephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (<i>Mitochondriopathy with Encephalomyopathy, Lactic acidosis and Acute Stroke-like episodes</i>)
Mesna	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
mg	Milligramm
MG	Myasthenia gravis
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
MMA	Moyamoya-Angiopathie
MMF	Mycophenolatmofetil
MOGAD	MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankungen (MOG = Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein)

MPA	mikroskopische Polyangiitis
MPL	IgM Phospholipid Units
MPO	Myeloperoxidase
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat
MV	<i>Medium-Vessel</i>
NB	Neuro-Behçet
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
NK	natürliche Killerzellen
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
NPSLE	neuropsychiatrischer SLE
OCT	optische Kohärenztomographie
OR	<i>odds ratio</i>
p. o.	per os
PACNS	primäre Angiitis des ZNS (<i>primary angiitis of the central nervous system</i>)
PAN	Polyarteriitis nodosa
Pat.	Patientinnen/Patienten
p-ANCA	ANCA mit perinukleärem Muster (Zielantigen meist MPO)
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PICO	<i>Patient, Intervention, Comparison, Outcome</i>
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PMR	Polymyalgia rheumatica
PNS	peripheres Nervensystem
PR3	Proteinase 3
PRES	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

PTT	partielle Thromboplastinzeit
RA	rheumatoide Arthritis
RAVE	<i>Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis</i>
RCVS	reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (<i>reversible cerebral vasoconstriction syndrome</i>)
RITUXVAS	Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis
RNA	Ribonukleinsäure
RNF-213	ring finger protein 213
RNP	Ribonukleinprotein
RR	<i>relative risk</i>
RTX	Rituximab
RZA	Riesenzellarteriitis
s. c.	subkutan
s. o.	siehe oben
SAB	Subarachnoidalblutung
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SBE	spontan bakterielle Endokarditis
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SS	Sjögren-Syndrom
STIKO	Ständige Impfkommission
sTREM2	<i>soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2</i>
SV	<i>Small-Vessel</i>
TABUL	<i>The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis</i>
TAK	Takayasu-Arteriitis
TCH	Donnerschlagkopfschmerz (<i>thunderclap headache</i>)
TCZ	Tocilizumab
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha

TOF	<i>time-of-flight</i>
TREX	<i>Three-prime repair exonuclease 1</i>
UWS	<i>unstimulated whole saliva</i>
V. a.	Verdacht auf
vs.	versus
VZV	Varicella-Zoster-Virus
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem
ZZ	Zellzahl

Literatur

1. (1999). "The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes." *Arthritis Rheum* 42(4): 599-608.
2. Abe, Y., K. Tada, K. Yamaji, Y. Takasaki and N. Tamura (2018). "Association of five-factor score with the mortality in Japanese patients with polyarteritis nodosa." *Mod Rheumatol* 28(2): 308-312.
3. Abraham, P., J. Scott Pannell, D. R. Santiago-Dieppa, V. Cheung, J. Steinberg, A. Wali, M. Gupta, R. C. Rennert, R. R. Lee and A. A. Khalessi (2017). "Vessel wall signal enhancement on 3-T MRI in acute stroke patients after stent retriever thrombectomy." *Neurosurg Focus* 42(4): E20.
4. Afzali, A. M., P. Moog, S. R. Kalluri, B. Hofauer, A. Knopf, J. S. Kirschke, B. Hemmer and A. Berthele (2023). "CNS demyelinating events in primary Sjogren's syndrome: A single-center case series on the clinical phenotype." *Front Neurol* 14: 1128315.
5. Ahn, J. K., Y. S. Lee, C. H. Jeon, E. M. Koh and H. S. Cha (2008). "Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation." *Clin Rheumatol* 27(2): 201-205.
6. Aiello, P. D., J. C. Trautmann, T. J. McPhee, A. R. Kunselman and G. G. Hunder (1993). "Visual prognosis in giant cell arteritis." *Ophthalmology* 100(4): 550-555.
7. Ait Ben Haddou, E. H., F. Imounan, W. Regragui, O. Mouti, N. Benchakroune, R. Abouqal, A. Benomar and M. Yahyaoui (2012). "Neurological manifestations of Behcet's disease: evaluation of 40 patients treated by cyclophosphamide." *Rev Neurol (Paris)* 168(4): 344-349.
8. Akiyama, T., H. Oiwa, M. Hayashi, T. Sugimoto, E. Nomura and T. Yamawaki (2020). "Aseptic meningitis as an initial presentation of Sjogren syndrome: a report of two cases and literature review." *Nagoya J Med Sci* 82(3): 595-602.
9. Akman-Demir, G., P. Serdaroglu and B. Tasci (1999). "Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group." *Brain* 122 (Pt 11): 2171-2182.
10. Alba, M. A., A. Garcia-Martinez, S. Prieto-Gonzalez, I. Tavera-Bahillo, M. Corbera-Bellalta, E. Planas-Rigol, G. Espigol-Frigole, M. Butjosa, J. Hernandez-Rodriguez and M. C. Cid (2014). "Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients." *Medicine (Baltimore)* 93(5): 194-201.
11. Alpsoy, E., P. Leccese, G. Emmi and S. Ohno (2021). "Treatment of Behcet's Disease: An Algorithmic Multidisciplinary Approach." *Front Med (Lausanne)* 8: 624795.
12. Alreshaid, A. A. and W. J. Powers (2003). "Prognosis of patients with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy." *Neurology* 61(6): 831-833.

13. Alunno, A., F. Carubbi, E. Bartoloni, P. Cipriani, R. Giacomelli and R. Gerli (2019). "The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjogren's syndrome." *Clin Exp Rheumatol* 37 Suppl 118(3): 192-198.
14. Alunno, A., L. Ibba-Manneschi, O. Bistoni, S. Cipriani, F. Topini, R. Gerli and M. Manetti (2019). "Angiogenic T cells in primary Sjogren's syndrome: a double-edged sword?" *Clin Exp Rheumatol* 37 Suppl 118(3): 36-41.
15. Andre, F. and B. C. Bockle (2022). "Sjogren's syndrome." *J Dtsch Dermatol Ges* 20(7): 980-1002.
16. Antonelou, M., A. Abro, R. Heath, A. Iacovou, C. Ashley, J. Caplan, M. D. Morgan, S. Logan, L. Harper and A. D. Salama (2022). "Comparison of outcomes using the rituximab originator MabThera with the biosimilar Truxima in patients with ANCA-associated vasculitis." *Scand J Rheumatol* 51(2): 135-141.
17. Argyropoulou, O. D. and A. G. Tzioufas (2020). "Common and rare forms of vasculitis associated with Sjogren's syndrome." *Curr Opin Rheumatol* 32(1): 21-28.
18. Aringer, M., K. Costenbader, D. Daikh, R. Brinks, M. Mosca, R. Ramsey-Goldman, J. S. Smolen, D. Wofsy, D. T. Boumpas, D. L. Kamen, D. Jayne, R. Cervera, N. Costedoat-Chalumeau, B. Diamond, D. D. Gladman, B. Hahn, F. Hiepe, S. Jacobsen, D. Khanna, K. Lerstrom, E. Massarotti, J. McCune, G. Ruiz-Irastorza, J. Sanchez-Guerrero, M. Schneider, M. Urowitz, G. Bertsias, B. F. Hoyer, N. Leuchten, C. Tani, S. K. Tedeschi, Z. Touma, G. Schmajuk, B. Anic, F. Assan, T. M. Chan, A. E. Clarke, M. K. Crow, L. Czirjak, A. Doria, W. Graninger, B. Halda-Kiss, S. Hasni, P. M. Izmirly, M. Jung, G. Kumanovics, X. Mariette, I. Padjen, J. M. Pego-Reigosa, J. Romero-Diaz, I. Rua-Figueroa Fernandez, R. Seror, G. H. Stummvoll, Y. Tanaka, M. G. Tektonidou, C. Vasconcelos, E. M. Vital, D. J. Wallace, S. Yavuz, P. L. Meroni, M. J. Fritzler, R. Naden, T. Dorner and S. R. Johnson (2019). "2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus." *Ann Rheum Dis* 78(9): 1151-1159.
19. Arnaud, L., J. Haroche, Z. Malek, F. Archambaud, L. Gambotti, G. Grimon, A. Kas, N. Costedoat-Chalumeau, P. Cacoub, D. Toledano, P. Cluzel, J. C. Piette and Z. Amoura (2009). "Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis?" *Arthritis Rheum* 60(4): 1193-1200.
20. Arning, L., J. U. Holle, L. Harper, D. S. Millar, W. L. Gross, J. T. Epplen and S. Wieczorek (2011). "Are there specific genetic risk factors for the different forms of ANCA-associated vasculitis?" *Ann Rheum Dis* 70(4): 707-708.
21. Ay, H., G. Sahin, I. Saatci, F. Soylemezoglu and O. Saribas (2002). "Primary angiitis of the central nervous system and silent cortical hemorrhages." *AJNR Am J Neuroradiol* 23(9): 1561-1563.
22. Baer, A. N. and K. M. Hammit (2021). "Sjogren's Disease, Not Syndrome." *Arthritis Rheumatol* 73(7): 1347-1348.

23. Bai, Z., C. Hu, J. Zhong and L. Dong (2023). "Prevalence and risk factors of monoclonal gammopathy in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease: A systematic review and meta-analysis." *Mod Rheumatol* 33(4): 792-802.
24. Bak, E., H. K. Yang and J. M. Hwang (2017). "Optic Neuropathy Associated with Primary Sjogren's Syndrome: A Case Series." *Optom Vis Sci* 94(4): 519-526.
25. Becker, J., P. A. Horn, K. Keyvani, I. Metz, C. Wegner, W. Bruck, F. M. Heinemann, J. C. Schwitalla, P. Berlit and M. Kraemer (2017). "Primary central nervous system vasculitis and its mimicking diseases - clinical features, outcome, comorbidities and diagnostic results - A case control study." *Clin Neurol Neurosurg* 156: 48-54.
26. Benseler, S. M., G. deVeber, C. Hawkins, R. Schneider, P. N. Tyrrell, R. I. Aviv, D. Armstrong, R. M. Laxer and E. D. Silverman (2005). "Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease." *Arthritis Rheum* 52(7): 2159-2167.
27. Berden, A. E., F. Ferrario, E. C. Hagen, D. R. Jayne, J. C. Jennette, K. Joh, I. Neumann, L. H. Noel, C. D. Pusey, R. Waldherr, J. A. Bruijn and I. M. Bajema (2010). "Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis." *J Am Soc Nephrol* 21(10): 1628-1636.
28. Berkowitz, A. L. and M. A. Samuels (2014). "The neurology of Sjogren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis." *Pract Neurol* 14(1): 14-22.
29. Berlit, P. (2009). "Primary angiitis of the CNS--an enigma that needs world-wide efforts to be solved." *Eur J Neurol* 16(1): 10-11.
30. Berlit, P. and M. Kraemer (2014). "Cerebral vasculitis in adults: what are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls." *Clin Exp Immunol* 175(3): 419-424.
31. Bersano, A., S. Guey, G. Bedini, S. Nava, D. Herve, P. Vajkoczy, T. Tatlisumak, M. Sareela, A. van der Zwan, C. J. Klijn, K. P. Braun, A. Kronenburg, F. Acerbi, M. M. Brown, L. Calviere, C. Cordonnier, H. Henon, L. Thines, N. Khan, M. Czabanka, M. Kraemer, R. Simister, P. Prontera, E. Tournier-Lasserre, E. Parati and I. European Moyamoya Disease (2016). "Research Progresses in Understanding the Pathophysiology of Moyamoya Disease." *Cerebrovasc Dis* 41(3-4): 105-118.
32. Bersano, A., N. Khan, B. Fuentes, F. Acerbi, I. Canavero, E. Tournier-Lasserre, P. Vajkoczy, M. L. Zedde, S. Hussain, S. Lemeret, M. Kraemer and D. Herve (2023). "European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on Moyamoya angiopathy Endorsed by Vascular European Reference Network (VASCERN)." *Eur Stroke J* 8(1): 55-84.
33. Bertsias, G. K., J. P. Ioannidis, M. Aringer, E. Bollen, S. Bombardieri, I. N. Bruce, R. Cervera, M. Dalakas, A. Doria, J. G. Hanly, T. W. Huizinga, D. Isenberg, C. Kallenberg, J. C. Piette, M. Schneider, N. Scolding, J. Smolen, A. Stara, I. Tassioulas, M. Tektonidou, A. Tincani, M. A. van Buchem, R. van Vollenhoven, M. Ward, C. Gordon and D. T. Boumpas (2010). "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs." *Ann Rheum Dis* 69(12): 2074-2082.

34. Bertias, G. K., M. Tektonidou, Z. Amoura, M. Aringer, I. Bajema, J. H. Berden, J. Boletis, R. Cervera, T. Dorner, A. Doria, F. Ferrario, J. Floege, F. A. Houssiau, J. P. Ioannidis, D. A. Isenberg, C. G. Kallenberg, L. Lightstone, S. D. Marks, A. Martini, G. Moroni, I. Neumann, M. Praga, M. Schneider, A. Starra, V. Tesar, C. Vasconcelos, R. F. van Vollenhoven, H. Zakhara, M. Haubitz, C. Gordon, D. Jayne, D. T. Boumpas, R. European League Against, D. European Renal Association-European and A. Transplant (2012). "Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis." *Ann Rheum Dis* 71(11): 1771-1782.
35. Beuker, C., D. Strunk, R. Rawal, A. Schmidt-Pogoda, N. Werring, L. Milles, T. Ruck, H. Wiendl, S. Meuth, H. Minnerup and J. Minnerup (2021). "Primary Angiitis of the CNS: A Systematic Review and Meta-analysis." *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 8(6).
36. Beuker, C., M. C. Wankner, C. Thomas, J. K. Strecker, A. Schmidt-Pogoda, W. Schwindt, A. Schulte-Mecklenbeck, C. Gross, H. Wiendl, P. J. Barth, B. Eckert, T. R. Meinel, M. Arnold, J. Schaumberg, S. Kruger, M. Deb-Chatterji, T. Magnus, J. Rother and J. Minnerup (2021). "Characterization of Extracranial Giant Cell Arteritis with Intracranial Involvement and its Rapidly Progressive Subtype." *Ann Neurol* 90(1): 118-129.
37. Bielsa, I. (2015). "Update of systemic vasculitides nomenclature. International Chapel Hill Consensus Conference, 2012." *Actas Dermosifiliogr* 106(8): 605-608.
38. Birnbaum, J. and D. B. Hellmann (2009). "Primary angiitis of the central nervous system." *Arch Neurol* 66(6): 704-709.
39. Borowoy, A. M., J. E. Pope, E. Silverman, P. R. Fortin, C. Pineau, C. D. Smith, H. Arbillaga, D. Gladman, M. Urowitz, M. Zummer, M. Hudson, L. Tucker and C. Peschken (2012). "Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort." *Semin Arthritis Rheum* 42(2): 179-185.
40. Bossuyt, X., J. W. Cohen Tervaert, Y. Arimura, D. Blockmans, L. F. Flores-Suarez, L. Guillevin, B. Hellmich, D. Jayne, J. C. Jennette, C. G. M. Kallenberg, S. Moiseev, P. Novikov, A. Radice, J. A. Savige, R. A. Sinico, U. Specks, P. van Paassen, M. H. Zhao, N. Rasmussen, J. Damoiseaux and E. Csernok (2017). "Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis." *Nat Rev Rheumatol* 13(11): 683-692.
41. Brito-Zeron, P., A. Flores-Chavez, I. F. Horvath, A. Rasmussen, X. Li, P. Olsson, A. Vissink, R. Priori, B. Armagan, G. Hernandez-Molina, S. Praprotnik, L. Quartuccio, N. Inanc, B. Ozkiziltas, E. Bartoloni, A. Sebastian, V. C. Romao, R. Solans, S. G. Pasoto, M. Rischmueller, C. Galisteo, Y. Suzuki, V. F. M. Trevisani, C. Fugmann, A. Gonzalez-Garcia, F. Carubbi, C. Jurcut, T. Shimizu, S. Retamozo, F. Atzeni, B. Hofauer, S. Melchor-Diaz, T. Gheita, M. Lopez-Dupla, E. Fonseca-Aizpuru, R. Giacomelli, M. Vazquez, S. Consani, M. Akasbi, H. Nakamura, A. Szanto, A. D. Farris, L. Wang, T. Mandl, A. Gattamelata, L. Kilic, K. P. Pirkmajer, K. Abacar, A. Tufan, S. de Vita, H. Bootsma, M. Ramos-Casals and C. Sjogren Big Data (2023). "Mortality

- risk factors in primary Sjogren syndrome: a real-world, retrospective, cohort study." *EClinicalMedicine* 61: 102062.
42. Broder, M. S., K. Sarsour, E. Chang, N. Collinson, K. Tuckwell, P. Napalkov and M. Klearman (2016). "Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis." *Semin Arthritis Rheum* 46(2): 246-252.
 43. Broeders, S., S. Goletti, J. P. Tomasi, C. Bonroy, R. L. Humbel, L. Lutteri, S. Schouwers, L. Van Hoovels, M. Vercammen and X. Bossuyt (2019). "Revised 2017 international consensus on ANCA testing in small vessel vasculitis: support from an external quality assessment." *Ann Rheum Dis* 78(10): e113.
 44. Butryn, M., J. Neumann, L. Rolfes, C. Bartels, M. P. Wattjes, N. Mahmoudi, T. Seeliger, F. F. Konen, T. Thiele, T. Witte, S. G. Meuth, T. Skripuletz and M. Pawlitzki (2020). "Clinical, Radiological, and Laboratory Features of Spinal Cord Involvement in Primary Sjogren's Syndrome." *J Clin Med* 9(5).
 45. Buttgereit, F., C. Dejaco, E. L. Matteson and B. Dasgupta (2016). "Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review." *JAMA* 315(22): 2442-2458.
 46. Cabreira, V., L. Dias, B. Fernandes, A. Aires, J. Guimaraes, P. Abreu and E. Azevedo (2022). "Tocilizumab for severe refractory primary central nervous system vasculitis: A center experience." *Acta Neurol Scand* 145(4): 479-483.
 47. Calabrese, L. H. (2009). "Primary angiitis of the central nervous system: reflections on 20 years of investigation." *Clin Exp Rheumatol* 27(1 Suppl 52): S3-4.
 48. Calabrese, L. H., D. W. Dodick, T. J. Schwedt and A. B. Singhal (2007). "Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes." *Ann Intern Med* 146(1): 34-44.
 49. Campanilho-Marques, R., F. Ramos, H. Canhao and J. E. Fonseca (2014). "Remission induced by infliximab in a childhood polyarteritis nodosa refractory to conventional immunosuppression and rituximab." *Joint Bone Spine* 81(3): 277-278.
 50. Chang, H. C., P. C. Chou, C. Y. Lai and H. H. Tsai (2021). "Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and Organ-Specific Manifestations in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *J Allergy Clin Immunol Pract* 9(1): 445-452 e446.
 51. Chen, C. Y., S. P. Chen, J. L. Fuh, J. F. Lirng, F. C. Chang, Y. F. Wang and S. J. Wang (2018). "Vascular wall imaging in reversible cerebral vasoconstriction syndrome - a 3-T contrast-enhanced MRI study." *J Headache Pain* 19(1): 74.
 52. Chen, S., H. Luan, L. Li, X. Zeng, T. Wang, Y. Li and H. Yuan (2017). "Relationship of HLA-B*51 and HLA-B*52 alleles and TNF-alpha-308A/G polymorphism with susceptibility to Takayasu arteritis: a meta-analysis." *Clin Rheumatol* 36(1): 173-181.
 53. Chisholm, D. M. and D. K. Mason (1968). "Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease." *J Clin Pathol* 21(5): 656-660.

54. Cho, S., M. J. Lee, Y. E. Gil and C. S. Chung (2021). "RCVS-TCH score can predict reversible cerebral vasoconstriction syndrome in patients with thunderclap headache." *Sci Rep* 11(1): 7750.
55. Comarmond, C., C. Pagnoux, M. Khellaf, J. F. Cordier, M. Hamidou, J. F. Viallard, F. Maurier, S. Jouneau, B. Bienvenu, X. Puechal, O. Aumaitre, G. Le Guenno, A. Le Quellec, R. Cevallos, O. Fain, B. Godeau, R. Seror, B. Dunogue, A. Mahr, P. Guilpain, P. Cohen, A. Aouba, L. Mouthon, L. Guillevin and G. French Vasculitis Study (2013). "Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort." *Arthritis Rheum* 65(1): 270-281.
56. Conticini, E., M. d'Alessandro, S. G. Al Khayyat, R. D'Alessandro, E. D'Ignazio, A. P. Pata, G. Vallifuoco, P. Falsetti, C. Baldi, M. Bardelli, S. Gentileschi, C. Fabiani, M. A. Mazzei, A. Guarnieri, E. Bargagli, L. Cantarini and B. Frediani (2022). "Inflammatory muscle involvement in systemic vasculitis: A systematic review." *Autoimmun Rev* 21(3): 103029.
57. Coronel-Restrepo, N., F. Bonilla-Abadia, O. A. Cortes, J. H. Izquierdo, A. M. Shinchi, J. C. Bravo, G. J. Tobon and C. A. Canas (2013). "Primary angiitis of the central nervous system: a report of three cases from a single colombian center." *Case Rep Neurol Med* 2013: 940438.
58. Crnogorac, M., I. Horvatic, P. Kacinari, D. G. Ljubanovic and K. Galesic (2018). "Serum C3 complement levels in ANCA associated vasculitis at diagnosis is a predictor of patient and renal outcome." *J Nephrol* 31(2): 257-262.
59. Csernok, E., P. Lamprecht and W. L. Gross (2006). "Diagnostic significance of ANCA in vasculitis." *Nat Clin Pract Rheumatol* 2(4): 174-175.
60. Damoiseaux, J., E. Csernok, N. Rasmussen, F. Moosig, P. van Paassen, B. Baslund, P. Vermeersch, D. Blockmans, J. W. Cohen Tervaert and X. Bossuyt (2017). "Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays." *Ann Rheum Dis* 76(4): 647-653.
61. Dasgupta, B., K. Smith, A. A. S. Khan, F. Coath and R. J. Wakefield (2019). "'Slope sign': a feature of large vessel vasculitis?" *Ann Rheum Dis* 78(12): 1738.
62. De Boysson, H., C. Arquizan, L. Guillevin and C. Pagnoux (2013). "Rituximab for primary angiitis of the central nervous system: report of 2 patients from the French COVAC cohort and review of the literature." *J Rheumatol* 40(12): 2102-2103.
63. de Boysson, H., G. Boulouis, A. Aouba, B. Bienvenu, L. Guillevin, M. Zuber, E. Touze, O. Naggara and C. Pagnoux (2017). "Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern." *Rheumatology (Oxford)* 56(3): 439-444.
64. de Boysson, H., E. Liozon, K. H. Ly, A. Dumont, C. Delmas and A. Aouba (2019). "The different clinical patterns of giant cell arteritis." *Clin Exp Rheumatol* 37 Suppl 117(2): 57-60.

65. de Boysson, H., J. J. Parienti, C. Arquizan, G. Boulouis, N. Gaillard, A. Regent, A. Neel, O. Detante, E. Touze, A. Aouba, B. Bienvenu, L. Guillevin, O. Naggara, M. Zuber and C. Pagnoux (2017). "Maintenance therapy is associated with better long-term outcomes in adult patients with primary angiitis of the central nervous system." *Rheumatology (Oxford)* 56(10): 1684-1693.
66. de Boysson, H., J. J. Parienti, J. Mawet, C. Arquizan, G. Boulouis, C. Burcin, O. Naggara, M. Zuber, E. Touze, A. Aouba, M. G. Bousser, C. Pagnoux and A. Ducros (2018). "Primary angiitis of the CNS and reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A comparative study." *Neurology* 91(16): e1468-e1478.
67. de Mornac, D., C. Agard, J. B. Hardouin, M. Hamidou, J. Connault, A. Masseur, A. Espitia-Thibault, M. Artifoni, C. Ngohou, F. Perrin, J. Graveleau, C. Durant, P. Pottier, A. Neel and O. Espitia (2021). "Risk factors for symptomatic vascular events in giant cell arteritis: a study of 254 patients with large-vessel imaging at diagnosis." *Ther Adv Musculoskelet Dis* 13: 1759720X211006967.
68. de Souza, A. W., M. D. da Silva, L. S. Machado, A. C. Oliveira, F. A. Pinheiro and E. I. Sato (2012). "Short-term effect of leflunomide in patients with Takayasu arteritis: an observational study." *Scand J Rheumatol* 41(3): 227-230.
69. de Souza, A. W., R. de Almeida Agustinelli, H. de Cinque Almeida, P. B. Oliveira, F. A. Pinheiro, A. C. Oliveira and E. I. Sato (2016). "Leflunomide in Takayasu arteritis - A long term observational study." *Rev Bras Reumatol*.
70. De Virgilio, A., A. Greco, G. Magliulo, A. Gallo, G. Ruoppolo, M. Conte, S. Martellucci and M. de Vincentiis (2016). "Polyarteritis nodosa: A contemporary overview." *Autoimmun Rev* 15(6): 564-570.
71. Deb-Chatterji, M., S. Schuster, V. Haeussler, C. Gerloff, G. Thomalla and T. Magnus (2019). "Primary Angiitis of the Central Nervous System: New Potential Imaging Techniques and Biomarkers in Blood and Cerebrospinal Fluid." *Front Neurol* 10: 568.
72. Dejaco, C., C. Duftner, F. Buttgereit, E. L. Matteson and B. Dasgupta (2017). "The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease." *Rheumatology (Oxford)* 56(4): 506-515.
73. Dejaco, C., C. Ponte, S. Monti, D. Rozza, C. A. Scire, L. Terslev, G. A. W. Bruyn, D. Boumans, W. Hartung, A. Hocevar, M. Milchert, U. M. Dohn, C. B. Mukhtyar, M. Aschwanden, P. Bosch, D. Camellino, S. Chrysidis, G. Ciancio, M. A. D'Agostino, T. Daikeler, B. Dasgupta, E. De Miguel, A. P. Diamantopoulos, C. Duftner, A. Agueda, U. Fredberg, P. Hanova, I. T. Hansen, E. M. Hauge, A. Iagnocco, N. Inanc, A. Juche, R. Karalilova, T. Kawamoto, K. K. Keller, H. I. Keen, T. A. Kermani, M. J. Kohler, M. Koster, R. A. Luqmani, P. Macchioni, S. L. Mackie, E. Naredo, B. D. Nielsen, M. Ogasawara, C. Pineda, V. S. Schafer, L. Seitz, A. Tomelleri, K. D. Torralba, K. S. M. van der Geest, K. J. Warrington and W. A. Schmidt (2023). "The provisional OMERACT ultrasonography score for giant cell arteritis." *Ann Rheum Dis* 82(4): 556-564.

74. Dejaco, C., S. Ramiro, M. Bond, P. Bosch, C. Ponte, S. L. Mackie, T. A. Bley, D. Blockmans, S. Brolin, E. C. Bolek, R. Cassie, M. C. Cid, J. Molina-Collada, B. Dasgupta, B. D. Nielsen, E. De Miguel, H. Direskeneli, C. Duftner, A. Hocevar, A. Molto, V. S. Schafer, L. Seitz, R. Slart and W. A. Schmidt (2023). "EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update." *Ann Rheum Dis*.
75. Dejaco, C., S. Ramiro, C. Duftner, F. L. Besson, T. A. Bley, D. Blockmans, E. Brouwer, M. A. Cimmino, E. Clark, B. Dasgupta, A. P. Diamantopoulos, H. Direskeneli, A. Iagnocco, T. Klink, L. Neill, C. Ponte, C. Salvarani, R. Slart, M. Whitlock and W. A. Schmidt (2018). "EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice." *Ann Rheum Dis* 77(5): 636-643.
76. Delalande, S., J. de Seze, A. L. Fauchais, E. Hachulla, T. Stojkovic, D. Ferriby, S. Dubucquoi, J. P. Pruvo, P. Vermersch and P. Y. Hatron (2004). "Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients." *Medicine (Baltimore)* 83(5): 280-291.
77. Desai, M. Y., J. H. Stone, T. K. Foo, D. B. Hellmann, J. A. Lima and D. A. Bluemke (2005). "Delayed contrast-enhanced MRI of the aortic wall in Takayasu's arteritis: initial experience." *AJR Am J Roentgenol* 184(5): 1427-1431.
78. Devauchelle-Pensec, V., X. Mariette, A. A. Benyoussef, S. Boisrame, B. Cochener, D. Cornec, G. Nocturne, J. E. Gottenberg, E. Hachulla, P. Labalette, V. Le Guern, R. M'Bwang Seppoh, J. Morel, M. Orliaguet, A. Saraux, R. Seror, N. Costedoat-Chalumeau and Collaborators (2023). "French national diagnostic and care protocol for Sjogren's disease." *Rev Med Interne* 44(8): 423-457.
79. Diamantopoulos, A. P., G. Haugeberg, A. Lindland and G. Myklebust (2016). "The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis?" *Rheumatology (Oxford)* 55(1): 66-70.
80. Dorr, J., S. Krautwald, B. Wildemann, S. Jarius, M. Ringelstein, T. Duning, O. Aktas, E. B. Ringelstein, F. Paul and I. Kleffner (2013). "Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases." *Nat Rev Neurol* 9(6): 307-316.
81. Dorr, J., M. Ringelstein, T. Duning and I. Kleffner (2014). "Update on Susac syndrome: new insights in brain and retinal imaging and treatment options." *J Alzheimers Dis* 42 Suppl 3: S99-108.
82. Ducros, A. (2012). "Reversible cerebral vasoconstriction syndrome." *Lancet Neurol* 11(10): 906-917.
83. Ducros, A., M. Boukobza, R. Porcher, M. Sarov, D. Valade and M. G. Bousser (2007). "The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients." *Brain* 130(Pt 12): 3091-3101.
84. Duru, N., M. C. van der Goes, J. W. Jacobs, T. Andrews, M. Boers, F. Buttgereit, N. Caeyers, M. Cutolo, S. Halliday, J. A. Da Silva, J. R. Kirwan, D. Ray, J. Rovinsky, G. Severijns, R. Westhovens and J. W. Bijlsma (2013). "EULAR evidence-based and consensus-based

- recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases." *Ann Rheum Dis* 72(12): 1905-1913.
85. Einspieler, I., K. Thurmel, T. Pyka, M. Eiber, S. Wolfram, P. Moog, C. Reeps and M. Essler (2015). "Imaging large vessel vasculitis with fully integrated PET/MRI: a pilot study." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42(7): 1012-1024.
 86. Elbers, J., W. Halliday, C. Hawkins, C. Hutchinson and S. M. Benseler (2010). "Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis." *Ann Neurol* 68(5): 602-610.
 87. Elstner, M., J. Linn, S. Muller-Schunk and A. Straube (2009). "Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a complicated clinical course treated with intra-arterial application of nimodipine." *Cephalalgia* 29(6): 677-682.
 88. Eser Ozturk, H., M. Oray and I. Tugal-Tutkun (2018). "Tocilizumab for the Treatment of Behcet Uveitis that Failed Interferon Alpha and Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy." *Ocul Immunol Inflamm* 26(7): 1005-1014.
 89. Espitia, O., G. Blonz, G. Urbanski, C. Landron, J. Connault, C. Lavigne, P. Roblot, F. Maillot, A. Audemard-Verger, M. Artifoni, C. Durant, B. Guyomarch, M. Hamidou, J. Magnant, C. Agard and V. French Study Group for Large Vessel (2021). "Symptomatic aortitis at giant cell arteritis diagnosis: a prognostic factor of aortic event." *Arthritis Res Ther* 23(1): 14.
 90. Fan, G., F. Dai, S. Chen, Y. Sun, H. Qian, G. Yang, Y. Liu and G. Shi (2021). "Neurological Involvement in Patients With Primary Sjogren's Syndrome." *J Clin Rheumatol* 27(2): 50-55.
 91. Fan, W., J. Par-Young, K. Li, Y. Zhang, P. Xiao, L. Hua, L. Leng, X. Chen and R. Bucala (2023). "Clinical features and high-risk indicators of central nervous system involvement in primary Sjogren's syndrome." *Clin Rheumatol* 42(2): 443-451.
 92. Fan, W., J. Par-Young, K. Li, Y. Zhang, P. Xiao, L. Hua, L. Leng, X. Chen and R. Bucala (2023). "Correction to: Clinical features and high-risk indicators of central nervous system involvement in primary Sjogren's syndrome." *Clin Rheumatol* 42(2): 643.
 93. Fanouriakis, A., G. Bertsias, G. Liapis, S. Marinaki, A. Papagianni, M. Stangou, A. Garyfallos, S. Lionaki, M. G. Tektonidou, J. N. Boletis and D. T. Boumpas (2023). "Multidisciplinary approach to lupus nephritis: Clinical pearls, pitfalls, and positioning of newly-approved agents." *Lupus* 32(10): 1155-1163.
 94. Fanouriakis, A., M. Kostopoulou, J. Andersen, M. Aringer, L. Arnaud, S. C. Bae, J. Boletis, I. N. Bruce, R. Cervera, A. Doria, T. Dorner, R. A. Furie, D. D. Gladman, F. A. Houssiau, L. S. Ines, D. Jayne, M. Kouloumas, L. Kovacs, C. C. Mok, E. F. Morand, G. Moroni, M. Mosca, J. Mucke, C. B. Mukhtyar, G. Nagy, S. Navarra, I. Parodis, J. M. Pego-Reigosa, M. Petri, B. A. Pons-Estel, M. Schneider, J. S. Smolen, E. Svenungsson, Y. Tanaka, M. G. Tektonidou, Y. O. Teng, A. Tincani, E. M. Vital, R. F. van Vollenhoven, C. Wincup, G. Bertsias and D. T. Boumpas (2024). "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update." *Ann Rheum Dis* 83(1): 15-29.

95. Fauchais, A. L., L. Magy and E. Vidal (2012). "Central and peripheral neurological complications of primary Sjogren's syndrome." *Presse Med* 41(9 Pt 2): e485-493.
96. Fujisawa, M., M. Koga, R. Sato, M. Oishi, Y. Takeshita and T. Kanda (2022). "Spinal cord sarcoidosis in Japan: utility of cerebrospinal fluid examination and nerve conduction study for diagnosis and prognosis prediction." *J Neurol* 269(9): 4783-4790.
97. Galetta, K. and S. Bhattacharyya (2021). "Acute Neurologic Manifestations of Systemic Immune-Mediated Diseases." *Semin Neurol* 41(5): 541-553.
98. Garcia-Carrasco, M., M. Ramos-Casals, J. Rosas, L. Pallares, J. Calvo-Alen, R. Cervera, J. Font and M. Ingelmo (2002). "Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients." *Medicine (Baltimore)* 81(4): 270-280.
99. Gayraud, M., L. Guillevin, P. Le Toumelin, P. Cohen, F. Lhote, P. Casassus, B. Jarrousse and G. French Vasculitis Study (2001). "Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients." *Arthritis Rheum* 44(3): 666-675.
100. Germano, G., S. Monti, C. Ponte, N. Possemato, R. Caporali, C. Salvarani, P. Macchioni and N. Pipitone (2017). "The role of ultrasound in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update." *Clin Exp Rheumatol* 35 Suppl 103(1): 194-198.
101. Gisslander, K., L. B. Dahlin, R. Smith, D. Jayne, D. G. O'Donovan and A. J. Mohammad (2022). "The Role of Sural Nerve Biopsy in the Diagnosis of Vasculitis." *J Rheumatol* 49(9): 1031-1036.
102. Goel, R., D. Danda, J. Mathew and N. Edwin (2010). "Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis." *Clin Rheumatol* 29(3): 329-332.
103. Goertz, C., C. Wegner, W. Bruck and P. Berlit (2010). "Primary angiitis of the CNS with pure spinal cord involvement: a case report." *J Neurol* 257(10): 1762-1764.
104. Gonzalez-Gay, M. A., S. Barros, M. J. Lopez-Diaz, C. Garcia-Porrua, A. Sanchez-Andrade and J. Llorca (2005). "Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients." *Medicine (Baltimore)* 84(5): 269-276.
105. Gonzalez-Gay, M. A., R. Blanco, V. Rodriguez-Valverde, V. M. Martinez-Taboada, M. Delgado-Rodriguez, M. Figueroa and E. Uriarte (1998). "Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment." *Arthritis Rheum* 41(8): 1497-1504.
106. Gonzalez-Gay, M. A. and T. Pina (2015). "Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: an update." *Curr Rheumatol Rep* 17(2): 6.
107. Gonzalez-Gay, M. A., T. R. Vazquez-Rodriguez, I. Gomez-Acebo, R. Pego-Reigosa, M. J. Lopez-Diaz, M. C. Vazquez-Trinanes, J. A. Miranda-Filloy, R. Blanco, T. Dierssen, C. Gonzalez-Juanatey and J. Llorca (2009). "Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis." *Medicine (Baltimore)* 88(4): 227-235.

108. Gonzalez-Gay, M. A., T. R. Vazquez-Rodriguez, M. J. Lopez-Diaz, J. A. Miranda-Fillooy, C. Gonzalez-Juanatey, J. Martin and J. Llorca (2009). "Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica." *Arthritis Rheum* 61(10): 1454-1461.
109. Govoni, M., A. Bortoluzzi, M. Padovan, E. Silvagni, M. Borrelli, F. Donelli, S. Ceruti and F. Trotta (2016). "The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus." *J Autoimmun* 74: 41-72.
110. Graf, J., J. C. Schwitalla, P. Albrecht, R. Veltkamp, P. Berlit, H. P. Hartung, O. Aktas and M. Kraemer (2019). "Misdiagnoses and delay of diagnoses in Moyamoya angiopathy-a large Caucasian case series." *J Neurol* 266(5): 1153-1159.
111. Grayson, P. C., S. Alehashemi, A. A. Bagheri, A. C. Civelek, T. R. Cupps, M. J. Kaplan, A. A. Malayeri, P. A. Merkel, E. Novakovich, D. A. Bluemke and M. A. Ahlman (2018). "(18) F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis." *Arthritis Rheumatol* 70(3): 439-449.
112. Grayson, P. C., C. Ponte, R. Suppiah, J. C. Robson, A. Craven, A. Judge, S. Khalid, A. Hutchings, R. A. Luqmani, R. A. Watts, P. A. Merkel and D. S. Group (2022). "2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis." *Ann Rheum Dis* 81(3): 309-314.
113. Grayson, P. C., C. Ponte, R. Suppiah, J. C. Robson, K. B. Gibbons, A. Judge, A. Craven, S. Khalid, A. Hutchings, D. Danda, R. A. Luqmani, R. A. Watts, P. A. Merkel and D. S. Group (2022). "2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis." *Ann Rheum Dis* 81(12): 1654-1660.
114. Groh, M., C. Pagnoux, C. Baldini, E. Bel, P. Bottero, V. Cottin, K. Dalhoff, B. Dunogue, W. Gross, J. Holle, M. Humbert, D. Jayne, J. C. Jennette, R. Lazor, A. Mahr, P. A. Merkel, L. Mouthon, R. A. Sinico, U. Specks, A. Vaglio, M. E. Wechsler, J. F. Cordier and L. Guillevin (2015). "Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management." *Eur J Intern Med* 26(7): 545-553.
115. Gross, C. C., C. Meyer, U. Bhatia, L. Yshii, I. Kleffner, J. Bauer, A. R. Troscher, A. Schulte-Mecklenbeck, S. Herich, T. Schneider-Hohendorf, H. Plate, T. Kuhlmann, M. Schwaninger, W. Bruck, M. Pawlitzki, D. A. Laplaud, D. Loussouarn, J. Parratt, M. Barnett, M. E. Buckland, T. A. Hardy, S. W. Reddel, M. Ringelstein, J. Dorr, B. Wildemann, M. Kraemer, H. Lassmann, R. Hoftberger, E. Beltran, K. Dornmair, N. Schwab, L. Klotz, S. G. Meuth, G. Martin-Blondel, H. Wiendl and R. Liblau (2019). "CD8(+) T cell-mediated endotheliopathy is a targetable mechanism of neuro-inflammation in Susac syndrome." *Nat Commun* 10(1): 5779.
116. Guey, S., L. Grangeon, F. Brunelle, F. Bergametti, J. Amiel, S. Lyonnet, A. Delaforge, M. Arnould, B. Desnous, C. Bellesme, D. Herve, J. C. Schwitalla, M. Kraemer, E. Tournier-Lasserre and M. Kossorotoff (2017). "De novo mutations in CBL causing early-onset paediatric moyamoya angiopathy." *J Med Genet* 54(8): 550-557.

117. Guey, S., M. Kraemer, D. Herve, T. Ludwig, M. Kossorotoff, F. Bergametti, J. C. Schwitalla, S. Choi, L. Broseus, I. Callebaut, E. Genin, E. Tournier-Lasserre and F. consortium (2017). "Rare RNF213 variants in the C-terminal region encompassing the RING-finger domain are associated with moyamoya angiopathy in Caucasians." *Eur J Hum Genet* 25(8): 995-1003.
118. Guey, S., E. Tournier-Lasserre, D. Herve and M. Kossorotoff (2015). "Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management." *Appl Clin Genet* 8: 49-68.
119. Guillevin, L., F. Lhote, M. Gayraud, P. Cohen, B. Jarrousse, O. Lortholary, N. Thibult and P. Casassus (1996). "Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients." *Medicine (Baltimore)* 75(1): 17-28.
120. Guillevin, L., C. Pagnoux, A. Karras, C. Khouatra, O. Aumaitre, P. Cohen, F. Maurier, O. Decaux, J. Ninet, P. Gobert, T. Quemeneur, C. Blanchard-Delaunay, P. Godmer, X. Puechal, P. L. Carron, P. Y. Hatron, N. Limal, M. Hamidou, M. Ducret, E. Daugas, T. Papo, B. Bonnotte, A. Mahr, P. Ravaut, L. Mouthon and G. French Vasculitis Study (2014). "Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis." *N Engl J Med* 371(19): 1771-1780.
121. Guo, T., J. Ma, J. Sun, W. Xu, H. Cong, Y. Wei, Y. Ma, Q. Dong, Y. Kou, L. Yin, X. Zhang, H. Chang and H. Wang (2022). "Soluble TREM2 is a potential biomarker for the severity of primary angiitis of the CNS." *Front Immunol* 13: 963373.
122. Hachulla, E., V. Boivin, U. Pasturel-Michon, A. L. Fauchais, J. Bouroz-Joly, M. Perez-Cousin, P. Y. Hatron and B. Devulder (2001). "Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis." *Clin Exp Rheumatol* 19(2): 171-176.
123. Haering, M., A. Holbro, M. G. Todorova, M. Aschwanden, F. Kesten, C. T. Berger, A. Tyndall, D. Benz, C. Hess and T. Daikeler (2014). "Incidence and prognostic implications of diplopia in patients with giant cell arteritis." *J Rheumatol* 41(7): 1562-1564.
124. Hajj-Ali, R. A., A. B. Singhal, S. Benseler, E. Molloy and L. H. Calabrese (2011). "Primary angiitis of the CNS." *Lancet Neurol* 10(6): 561-572.
125. Hatemi, G., E. Seyahi, I. Fresko, R. Talarico and V. Hamuryudan (2016). "One year in review 2016: Behcet's syndrome." *Clin Exp Rheumatol* 34(6 Suppl 102): 10-22.
126. Hatemi, G., E. Seyahi, I. Fresko, R. Talarico and V. Hamuryudan (2017). "One year in review 2017: Behcet's syndrome." *Clin Exp Rheumatol* 35 Suppl 108(6): 3-15.
127. Hayreh, S. S. and B. Zimmerman (2003). "Visual deterioration in giant cell arteritis patients while on high doses of corticosteroid therapy." *Ophthalmology* 110(6): 1204-1215.
128. Hellmich, B. (2020). "[Treatment of Takayasu arteritis]." *Z Rheumatol* 79(6): 532-544.
129. Hellmich, B. (2023). "Epidemiology of ANCA-associated vasculitis: does ancestry play a role?" *Rheumatology (Oxford)*.
130. Hellmich, B., A. Agueda, S. Monti, F. Buttgereit, H. de Boysson, E. Brouwer, R. Cassie, M. C. Cid, B. Dasgupta, C. Dejaco, G. Hatemi, N. Hollinger, A. Mahr, S. P. Mollan, C. Mukhtyar, C.

- Ponte, C. Salvarani, R. Sivakumar, X. Tian, G. Tomasson, C. Turesson, W. Schmidt, P. M. Villiger, R. Watts, C. Young and R. A. Luqmani (2020). "2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis." *Ann Rheum Dis* 79(1): 19-30.
131. Hellmich, B., B. Sanchez-Alamo, J. H. Schirmer, A. Berti, D. Blockmans, M. C. Cid, J. U. Holle, N. Hollinger, O. Karadag, A. Kronbichler, M. A. Little, R. A. Luqmani, A. Mahr, P. A. Merkel, A. J. Mohammad, S. Monti, C. B. Mukhtyar, J. Musial, F. Price-Kuehne, M. Segelmark, Y. K. O. Teng, B. Terrier, G. Tomasson, A. Vaglio, D. Vassilopoulos, P. Verhoeven and D. Jayne (2024). "EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update." *Ann Rheum Dis* 83(1): 30-47.
 132. Herlyn, K., F. Buckert, W. L. Gross and E. Reinhold-Keller (2014). "Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany." *Rheumatology (Oxford)* 53(5): 882-889.
 133. Hibi, T., S. Hirohata, H. Kikuchi, U. Tateishi, N. Sato, K. Ozaki, K. Kondo and Y. Ishigatsubo (2016). "Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study." *Medicine (Baltimore)* 95(24): e3863.
 134. Higashida-Konishi, M., M. Akiyama, T. Shimada, S. Hama, H. Takei, K. Izumi, H. Oshima and Y. Okano (2022). "Acute encephalitis in primary Sjogren's syndrome: A case report and literature review." *Mod Rheumatol Case Rep* 6(2): 209-216.
 135. Hocevar, A., Z. Rotar, R. Jese, S. S. Semrl, J. Pizem, M. Hawlina and M. Tomsic (2016). "Do Early Diagnosis and Glucocorticoid Treatment Decrease the Risk of Permanent Visual Loss and Early Relapses in Giant Cell Arteritis: A Prospective Longitudinal Study." *Medicine (Baltimore)* 95(14): e3210.
 136. Hoffman, G. S., M. C. Cid, D. B. Hellmann, L. Guillevin, J. H. Stone, J. Schousboe, P. Cohen, L. H. Calabrese, H. Dickler, P. A. Merkel, P. Fortin, J. A. Flynn, G. A. Locker, K. A. Easley, E. Schned, G. G. Hunder, M. C. Sneller, C. Tuggle, H. Swanson, J. Hernandez-Rodriguez, A. Lopez-Soto, D. Bork, D. B. Hoffman, K. Kalunian, D. Klashman, W. S. Wilke, R. J. Scheetz, B. F. Mandell, B. J. Fessler, G. Kosmorsky, R. Prayson, R. A. Luqmani, G. Nuki, E. McRorie, Y. Sherrer, S. Baca, B. Walsh, D. Ferland, M. Soubrier, H. K. Choi, W. Gross, A. M. Segal, C. Ludivico, X. Puechal and V. International Network for the Study of Systemic (2002). "A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis." *Arthritis Rheum* 46(5): 1309-1318.
 137. Holle, J. U., W. L. Gross, U. Latza, B. Nolle, P. Ambrosch, M. Heller, R. Fertmann and E. Reinhold-Keller (2011). "Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades." *Arthritis Rheum* 63(1): 257-266.
 138. Hora, J. S. I., M. C. R. da Silva, C. L. S. Braga, A. M. Loureiro, A. Alves, S. Q. C. Lourenco and C. C. F. Vasconcelos (2022). ""Dry oral and ocular manifestations and autoantibodies

- characteristic of primary Sjogren's syndrome in multiple sclerosis". *Mult Scler Relat Disord* 62: 103783.
139. Horie, Y., A. Meguro, T. Ohta, E. B. Lee, K. Namba, K. Mizuuchi, D. Iwata, N. Mizuki, M. Ota, H. Inoko, S. Ishida, S. Ohno and N. Kitaichi (2017). "HLA-B51 Carriers are Susceptible to Ocular Symptoms of Behcet Disease and the Association between the Two Becomes Stronger towards the East along the Silk Road: A Literature Survey." *Ocul Immunol Inflamm* 25(1): 37-40.
 140. Hunder, G. G., D. A. Bloch, B. A. Michel, M. B. Stevens, W. P. Arend, L. H. Calabrese, S. M. Edworthy, A. S. Fauci, R. Y. Leavitt, J. T. Lie and et al. (1990). "The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis." *Arthritis Rheum* 33(8): 1122-1128.
 141. Hunder, G. G., S. G. Sheps, G. L. Allen and J. W. Joyce (1975). "Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study." *Ann Intern Med* 82(5): 613-618.
 142. Imboden, J. B. (2017). "Involvement of the Peripheral Nervous System in Polyarteritis Nodosa and Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis." *Rheum Dis Clin North Am* 43(4): 633-639.
 143. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's, D. (2014). "The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria." *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(3): 338-347.
 144. Jafri, K., S. L. Patterson and C. Lanata (2017). "Central Nervous System Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus." *Rheum Dis Clin North Am* 43(4): 531-545.
 145. Jakobsson, K., L. Jacobsson, A. J. Mohammad, J. A. Nilsson, K. Warrington, E. L. Matteson and C. Turesson (2016). "The effect of clinical features and glucocorticoids on biopsy findings in giant cell arteritis." *BMC Musculoskelet Disord* 17(1): 363.
 146. Jamilloux, Y., E. Liozon, G. Pugnet, S. Nadalon, K. Heang Ly, S. Dumonteil, G. Gondran, A. L. Fauchais and E. Vidal (2013). "Recovery of adrenal function after long-term glucocorticoid therapy for giant cell arteritis: a cohort study." *PLoS One* 8(7): e68713.
 147. Jennette, J. C. and R. J. Falk (2014). "Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease." *Nat Rev Rheumatol* 10(8): 463-473.
 148. Jennette, J. C., R. J. Falk, P. A. Bacon, N. Basu, M. C. Cid, F. Ferrario, L. F. Flores-Suarez, W. L. Gross, L. Guillevin, E. C. Hagen, G. S. Hoffman, D. R. Jayne, C. G. Kallenberg, P. Lamprecht, C. A. Langford, R. A. Luqmani, A. D. Mahr, E. L. Matteson, P. A. Merkel, S. Ozen, C. D. Pusey, N. Rasmussen, A. J. Rees, D. G. Scott, U. Specks, J. H. Stone, K. Takahashi and R. A. Watts (2013). "2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides." *Arthritis Rheum* 65(1): 1-11.

149. Jones, D., C. P. Neff, B. E. Palmer, K. Stenmark and M. A. Nagel (2017). "Varicella zoster virus-infected cerebrovascular cells produce a proinflammatory environment." *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4(5): e382.
150. Jones, R. B., J. W. Tervaert, T. Hauser, R. Luqmani, M. D. Morgan, C. A. Peh, C. O. Savage, M. Segelmark, V. Tesar, P. van Paassen, D. Walsh, M. Walsh, K. Westman, D. R. Jayne and G. European Vasculitis Study (2010). "Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis." *N Engl J Med* 363(3): 211-220.
151. Jover, J. A., C. Hernandez-Garcia, I. C. Morado, E. Vargas, A. Banares and B. Fernandez-Gutierrez (2001). "Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Ann Intern Med* 134(2): 106-114.
152. Kallenberg, C. G. (2014). "Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis." *Nat Rev Rheumatol* 10(8): 484-493.
153. Kalra, S., A. Silman, G. Akman-Demir, S. Bohlega, A. Borhani-Haghighi, C. S. Constantinescu, H. Houman, A. Mahr, C. Salvarani, P. P. Sfikakis, A. Siva and A. Al-Araji (2014). "Diagnosis and management of Neuro-Behcet's disease: international consensus recommendations." *J Neurol* 261(9): 1662-1676.
154. Karakasis, P., D. Patoulias, K. Pamporis, P. Stachteas, E. Lefkou, K. I. Bougioukas, T. Dimitroulas and N. Fragakis (2023). "Risk of subclinical atherosclerosis in primary Sjogren's syndrome: A systematic review and meta-analysis." *Eur J Intern Med*.
155. Kermani, T. A., S. Diab, A. G. Sreih, D. Cuthbertson, R. Borchin, S. Carette, L. Forbess, C. L. Koenig, C. A. McAlear, P. A. Monach, L. Moreland, C. Pagnoux, P. Seo, R. F. Spiera, K. J. Warrington, S. R. Ytterberg, C. A. Langford, P. A. Merkel, N. A. Khalidi and C. Vasculitis Clinical Research (2019). "Arterial lesions in giant cell arteritis: A longitudinal study." *Semin Arthritis Rheum* 48(4): 707-713.
156. Kermani, T. A., J. Schmidt, C. S. Crowson, S. R. Ytterberg, G. G. Hunder, E. L. Matteson and K. J. Warrington (2012). "Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis." *Semin Arthritis Rheum* 41(6): 866-871.
157. Kermani, T. A., K. J. Warrington, C. S. Crowson, S. R. Ytterberg, G. G. Hunder, S. E. Gabriel and E. L. Matteson (2013). "Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis." *Ann Rheum Dis* 72(12): 1989-1994.
158. Khairani, C. D., A. Bejjani, G. Piazza, D. Jimenez, M. Monreal, S. Chatterjee, V. Pengo, S. C. Woller, J. Cortes-Hernandez, J. M. Connors, Y. Kanthi, H. M. Krumholz, S. Middeldorp, A. Falanga, M. Cushman, S. Z. Goldhaber, D. A. Garcia and B. Bikdeli (2023). "Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials." *J Am Coll Cardiol* 81(1): 16-30.

159. Khan, N., R. Dodd, M. P. Marks, T. Bell-Stephens, J. Vavao and G. K. Steinberg (2011). "Failure of primary percutaneous angioplasty and stenting in the prevention of ischemia in Moyamoya angiopathy." *Cerebrovasc Dis* 31(2): 147-153.
160. Khitri, M. Y., A. Bartoli, G. Maalouf, A. Deroux, C. Salvarani, G. Emmi, O. Karadag, G. Espinosa, M. Leclercq, G. Simonini, M. Vautier, P. Cacoub and D. Saadoun (2023). "Tocilizumab in Behcet Disease: A Multicenter Study of 30 Patients." *J Rheumatol* 50(7): 916-923.
161. Kidd, D., A. Steuer, A. M. Denman and P. Rudge (1999). "Neurological complications in Behcet's syndrome." *Brain* 122 (Pt 11): 2183-2194.
162. Kim, J. H., T. H. Kwon, J. H. Kim, K. Chong and W. Yoon (2018). "Intracranial Aneurysms in Adult Moyamoya Disease." *World Neurosurg* 109: e175-e182.
163. Kleffner, I., J. Dorr, M. Ringelstein, C. C. Gross, Y. Bockenfeld, W. Schwindt, B. Sundermann, H. Lohmann, H. Wersching, J. Promesberger, N. von Konigsmarck, A. Alex, R. Guthoff, C. J. Frijns, L. J. Kappelle, S. Jarius, B. Wildemann, O. Aktas, F. Paul, H. Wiendl, T. Duning and C. European Susac (2016). "Diagnostic criteria for Susac syndrome." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(12): 1287-1295.
164. Kleffner, I., T. Duning, H. Lohmann, M. Deppe, T. Basel, J. Promesberger, J. Dorr, W. Schwindt and E. B. Ringelstein (2012). "A brief review of Susac syndrome." *J Neurol Sci* 322(1-2): 35-40.
165. Klink, T., J. Geiger, M. Both, T. Ness, S. Heinzemann, M. Reinhard, K. Holl-Ulrich, D. Duwendag, P. Vaith and T. A. Bley (2014). "Giant cell arteritis: diagnostic accuracy of MR imaging of superficial cranial arteries in initial diagnosis-results from a multicenter trial." *Radiology* 273(3): 844-852.
166. Kon, T., Y. Funamizu, C. Suzuki, T. Sato, H. Kurotaki, A. Kurihara, A. Kurose, K. Wakabayashi and M. Tomiyama (2019). "A Long Interval from a Spinal Cord Lesion to a Subsequent Brain Lesion in Primary Central Nervous System Vasculitis." *Intern Med* 58(10): 1485-1489.
167. Kraayvanger, L., P. Berlit, P. Albrecht, H. P. Hartung and M. Kraemer (2018). "Cerebrospinal fluid findings in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a way to differentiate from cerebral vasculitis?" *Clin Exp Immunol* 193(3): 341-345.
168. Kraemer, M., J. Becker, T. A. Bley, A. Steinbrecher, J. Minnerup and B. Hellmich (2022). "[Diagnostics and treatment of giant cell arteritis]." *Nervenarzt* 93(8): 819-827.
169. Kraemer, M. and P. Berlit (2010). "Systemic, secondary and infectious causes for cerebral vasculitis: clinical experience with 16 new European cases." *Rheumatol Int* 30(11): 1471-1476.
170. Kraemer, M. and P. Berlit (2011). "Primary central nervous system vasculitis: clinical experiences with 21 new European cases." *Rheumatol Int* 31(4): 463-472.
171. Kraemer, M., A. Metz, M. Herold, C. Venker and P. Berlit (2011). "Reduction in jaw opening: a neglected symptom of giant cell arteritis." *Rheumatol Int* 31(11): 1521-1523.

172. Kraemer, M., J. C. Schwitalla, F. Diesner, O. Aktas, H. P. Hartung and P. Berlit (2019). "Clinical presentation of Moyamoya angiopathy in Europeans: experiences from Germany with 200 patients." *J Neurol* 266(6): 1421-1428.
173. Kraemer, M., D. Strunk, J. Becker, R. Veltkamp and P. Berlit (2022). "Recovery of intracranial stenoses in varicella zoster virus vasculitis after long-term treatment with valacyclovir and prednisolone." *Neurol Res Pract* 4(1): 18.
174. Kraemer, M., P. Vajkoczy and N. Khan (2023). "Update zu Diagnostik und Therapie der Moyamoya-Angiopathie. Ein White Paper anlässlich der ersten europäischen Leitlinien 2023." *DGNeurologie* 6: 236-251.
175. Kramer, M. and P. Berlit (2010). "[Moyamoya disease - a rare vasculopathy in Europeans]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 78(9): 542-550; quiz 551.
176. Kramer, M. and P. Berlit (2011). "[Reversible cerebral vasoconstriction syndrome vs cerebral vasculitis? On the importance and difficulty of differentiating]." *Nervenarzt* 82(4): 500, 502, 504-505.
177. Krawczyk, M., L. J. Barra, L. A. Sposato and J. L. Mandzia (2021). "Primary CNS vasculitis: A systematic review on clinical characteristics associated with abnormal biopsy and angiography." *Autoimmun Rev* 20(1): 102714.
178. Kuhn, A., G. Bonsmann, H. J. Anders, P. Herzer, K. Tenbrock and M. Schneider (2015). "The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus." *Dtsch Arztebl Int* 112(25): 423-432.
179. Kuker, W., S. Gaertner, T. Nagele, C. Dopfer, M. Schoning, J. Fiehler, P. M. Rothwell and U. Herrlinger (2008). "Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis." *Cerebrovasc Dis* 26(1): 23-29.
180. Kuroda, S., M. Fujimura, J. Takahashi, H. Kataoka, K. Ogasawara, T. Iwama, T. Tominaga, S. Miyamoto, L. Research Committee on Moyamoya Disease of the Ministry of Health and J. Welfare (2022). "Diagnostic Criteria for Moyamoya Disease - 2021 Revised Version." *Neurol Med Chir (Tokyo)* 62(7): 307-312.
181. Kuroyanagi, K., T. Sakai, H. Kohno, K. Okano, G. Akiyama, R. Aoyagi, M. Inaba and H. Tsuneoka (2015). "Association between the major histocompatibility complex and clinical response to infliximab therapy in patients with Behcet uveitis." *Jpn J Ophthalmol* 59(6): 401-408.
182. Kwon, H. C., M. K. Kim, J. J. Song, Y. B. Park and S. W. Lee (2020). "Rituximab Biosimilar Prevents Poor Outcomes of Microscopic Polyangiitis and Granulomatosis with Polyangiitis as Effectively as Rituximab Originator." *Yonsei Med J* 61(8): 712-719.
183. Lafitte, C., Z. Amoura, P. Cacoub, P. Pradat-Diehl, C. Picq, F. Salachas, J. M. Leger, J. C. Piette and J. Y. Delattre (2001). "Neurological complications of primary Sjogren's syndrome." *J Neurol* 248(7): 577-584.

184. Lamprecht, P. (2012). "[Revised Chapel Hill nomenclature of vasculitides]." *Z Rheumatol* 71(9): 743-744.
185. Lamprecht, P., J. Holle and W. L. Gross (2009). "Update on clinical, pathophysiological and therapeutic aspects in ANCA-associated vasculitides." *Curr Drug Discov Technol* 6(4): 241-251.
186. Lang, V. R., M. Englbrecht, J. Rech, H. Nusslein, K. Manger, F. Schuch, H. P. Tony, M. Fleck, B. Manger, G. Schett and J. Zwerina (2012). "Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab." *Rheumatology (Oxford)* 51(5): 852-857.
187. Langford, C. A., D. Cuthbertson, S. R. Ytterberg, N. Khalidi, P. A. Monach, S. Carette, P. Seo, L. W. Moreland, M. Weisman, C. L. Koenig, A. G. Sreih, R. Spiera, C. A. McAlear, K. J. Warrington, C. Pagnoux, K. McKinnon, L. J. Forbess, G. S. Hoffman, R. Borchin, J. P. Krischer, P. A. Merkel and C. Vasculitis Clinical Research (2017). "A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Takayasu Arteritis." *Arthritis Rheumatol* 69(4): 846-853.
188. Lee, Y., J. H. Kim, E. Kim, S. H. Park, Y. J. Yim, C. H. Sohn and K. H. Chang (2009). "Tumor-mimicking primary angiitis of the central nervous system: initial and follow-up MR features." *Neuroradiology* 51(10): 651-659.
189. Lehman, V. T., W. Brinjikji, D. F. Kallmes, J. R. Huston, G. Lanzino, A. A. Rabinstein, A. Makol and M. Mossa-Bosha (2016). "Clinical interpretation of high-resolution vessel wall MRI of intracranial arterial diseases." *Br J Radiol* 89(1067): 20160496.
190. Li, Q. Z., D. R. Karp, J. Quan, V. K. Branch, J. Zhou, Y. Lian, B. F. Chong, E. K. Wakeland and N. J. Olsen (2011). "Risk factors for ANA positivity in healthy persons." *Arthritis Res Ther* 13(2): R38.
191. Liampas, A., K. Parperis, M. F. Erotocritou, A. Nteveros, M. Papadopoulou, C. Moschovos, M. Akil, S. Coaccioli, G. M. Hadjigeorgiou, M. Hadjivassiliou and P. Zis (2023). "Primary Sjogren syndrome-related peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis." *Eur J Neurol* 30(1): 255-265.
192. Linn, J., G. Fesl, C. Ottomeyer, A. Straube, M. Dichgans, H. Bruckmann and T. Pfefferkorn (2011). "Intra-arterial application of nimodipine in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a diagnostic tool in select cases?" *Cephalalgia* 31(10): 1074-1081.
193. Liu, W., D. Morito, S. Takashima, Y. Mineharu, H. Kobayashi, T. Hitomi, H. Hashikata, N. Matsuura, S. Yamazaki, A. Toyoda, K. Kikuta, Y. Takagi, K. H. Harada, A. Fujiyama, R. Herzig, B. Krischek, L. Zou, J. E. Kim, M. Kitakaze, S. Miyamoto, K. Nagata, N. Hashimoto and A. Koizumi (2011). "Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development." *PLoS One* 6(7): e22542.
194. Ljung, L., J. Smeds, G. Persson, L. Jirlen and G. Toolanen (2012). "[Immunosuppression may mask severe infection. Septic arthritis in tocilizumab treatment yielded only modest acute-phase reaction]." *Lakartidningen* 109(38): 1678-1679.

195. Luqmani, R., E. Lee, S. Singh, M. Gillett, W. A. Schmidt, M. Bradburn, B. Dasgupta, A. P. Diamantopoulos, W. Forrester-Barker, W. Hamilton, S. Masters, B. McDonald, E. McNally, C. Pease, J. Piper, J. Salmon, A. Wailoo, K. Wolfe and A. Hutchings (2016). "The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study." *Health Technol Assess* 20(90): 1-238.
196. Lyons, P. A., T. F. Rayner, S. Trivedi, J. U. Holle, R. A. Watts, D. R. Jayne, B. Baslund, P. Brenchley, A. Bruchfeld, A. N. Chaudhry, J. W. Cohen Tervaert, P. Deloukas, C. Feighery, W. L. Gross, L. Guillevin, I. Gunnarsson, L. Harper, Z. Hruskova, M. A. Little, D. Martorana, T. Neumann, S. Ohlsson, S. Padmanabhan, C. D. Pusey, A. D. Salama, J. S. Sanders, C. O. Savage, M. Segelmark, C. A. Stegeman, V. Tesar, A. Vaglio, S. Wieczorek, B. Wilde, J. Zwerina, A. J. Rees, D. G. Clayton and K. G. Smith (2012). "Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis." *N Engl J Med* 367(3): 214-223.
197. Maggi, P., M. Absinta, P. Sati, G. Perrotta, L. Massacesi, B. Dachy, C. Pot, R. Meuli, D. S. Reich, M. Filippi, R. D. Pasquier and M. Theaudin (2020). "The "central vein sign" in patients with diagnostic "red flags" for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3T study." *Mult Scler* 26(4): 421-432.
198. Mahajan, A., M. Herrmann and L. E. Munoz (2016). "Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE." *Front Immunol* 7: 35.
199. Mahr, A. D., J. A. Jover, R. F. Spiera, C. Hernandez-Garcia, B. Fernandez-Gutierrez, M. P. Lavalley and P. A. Merkel (2007). "Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis." *Arthritis Rheum* 56(8): 2789-2797.
200. Mandel-Brehm, C., H. Retallack, G. M. Knudsen, A. Yamana, R. A. Hajj-Ali, L. H. Calabrese, T. Tihan, H. A. Sample, K. C. Zorn, M. P. Gorman, J. Madan Cohen, A. G. Sreih, J. F. Marcus, S. A. Josephson, V. C. Douglas, J. M. Gelfand, M. R. Wilson and J. L. DeRisi (2019). "Exploratory proteomic analysis implicates the alternative complement cascade in primary CNS vasculitis." *Neurology* 93(5): e433-e444.
201. Marie, I., A. Proux, P. Duhaut, E. Primard, L. Lahaxe, N. Girszyn, J. P. Louvel and H. Levesque (2009). "Long-term follow-up of aortic involvement in giant cell arteritis: a series of 48 patients." *Medicine (Baltimore)* 88(3): 182-192.
202. Mariette, X. and L. A. Criswell (2018). "Primary Sjogren's Syndrome." *N Engl J Med* 379(1): 97.
203. Mariette, X. and L. A. Criswell (2018). "Primary Sjogren's Syndrome." *N Engl J Med* 378(10): 931-939.
204. Masi, G. and P. Annunziata (2016). "Sjogren's syndrome and multiple sclerosis: Two sides of the same coin?" *Autoimmun Rev* 15(5): 457-461.
205. Maslinska, M. and K. Kostyra-Grabczak (2022). "The role of virus infections in Sjogren's syndrome." *Front Immunol* 13: 823659.

206. Mason, J. C. (2010). "Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management." *Nat Rev Rheumatol* 6(7): 406-415.
207. Maz, M., S. A. Chung, A. Abril, C. A. Langford, M. Gorelik, G. Guyatt, A. M. Archer, D. L. Conn, K. A. Full, P. C. Grayson, M. F. Ibarra, L. F. Imundo, S. Kim, P. A. Merkel, R. L. Rhee, P. Seo, J. H. Stone, S. Sule, R. P. Sundel, O. I. Vitobaldi, A. Warner, K. Byram, A. B. Dua, N. Husainat, K. E. James, M. A. Kalot, Y. C. Lin, J. M. Springer, M. Turgunbaev, A. Villa-Forte, A. S. Turner and R. A. Mustafa (2021). "2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis." *Arthritis Rheumatol* 73(8): 1349-1365.
208. McCoy, S. S. and A. N. Baer (2017). "Neurological Complications of Sjogren's Syndrome: Diagnosis and Management." *Curr Treatm Opt Rheumatol* 3(4): 275-288.
209. Mekinian, A., M. Resche-Rigon, C. Comarmond, A. Soriano, J. Constans, L. Alric, P. Jeco, F. Busato, M. Cabon, R. Dhote, L. Estibaliz, I. Kone-Paut, C. Landron, C. Lavigne, B. Lioger, M. Michaud, M. Ruivard, K. Sacre, J. E. Gottenberg, F. Gaches, T. Goulenok, C. Salvarani, P. Cacoub, O. Fain, D. Saadoun and n. French Takayasu (2018). "Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicenter retrospective study of 46 patients." *J Autoimmun* 91: 55-60.
210. Mekinian, A., J. Tennenbaum, C. Lahuna, A. Dellal, N. Belfeki, J. Capron, E. Januel, B. Stankoff, S. Alamowitch and O. Fain (2020). "Primary Sjogren's syndrome: central and peripheral nervous system involvements." *Clin Exp Rheumatol* 38 Suppl 126(4): 103-109.
211. Miller, D. V., C. Salvarani, G. G. Hunder, R. D. Brown, J. E. Parisi, T. J. Christianson and C. Giannini (2009). "Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system." *Am J Surg Pathol* 33(1): 35-43.
212. Min, J. H., H. J. Kim, B. J. Kim, K. W. Lee, I. N. Sunwoo, S. M. Kim, B. J. Kim, S. H. Kim, M. S. Park, P. Waters, A. Vincent, J. J. Sung and K. H. Lee (2009). "Brain abnormalities in Sjogren syndrome with recurrent CNS manifestations: association with neuromyelitis optica." *Mult Scler* 15(9): 1069-1076.
213. Mittal, S., G. Naidu, S. Jha, M. Rathi, R. Nada, R. W. Minz, K. Sharma, V. Dhir, S. Jain and A. Sharma (2021). "Experience with similar biologic rituximab in 77 patients of granulomatosis with polyangiitis-a real-life experience." *Clin Rheumatol* 40(2): 645-651.
214. Modis, L. V., Z. Aradi, I. F. Horvath, J. Bencze, T. Papp, M. Emri, E. Berenyi, A. Bugan and A. Szanto (2022). "Central Nervous System Involvement in Primary Sjogren's Syndrome: Narrative Review of MRI Findings." *Diagnostics (Basel)* 13(1).
215. Mohammad, A. J., A. Hot, F. Arndt, F. Moosig, M. J. Guerry, N. Amudala, R. Smith, P. Sivasothy, L. Guillevin, P. A. Merkel and D. R. Jayne (2016). "Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)." *Ann Rheum Dis* 75(2): 396-401.
216. Mohammed, R. H. A. and Y. W. Woldeamanuel (2023). "The effectiveness of the anti-tumor necrosis factor therapy infliximab in neuro-Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis." *J Int Med Res* 51(5): 3000605231169895.

217. Moiseev, S., X. Bossuyt, Y. Arimura, D. Blockmans, E. Csernok, J. Damoiseaux, G. Emmi, L. F. Flores-Suarez, B. Hellmich, D. Jayne, J. C. Jennette, M. A. Little, A. J. Mohammad, F. Moosig, P. Novikov, C. Pagnoux, A. Radice, K. E. Sada, M. Segelmark, Y. Shoenfeld, R. A. Sinico, U. Specks, B. Terrier, A. G. Tzioufas, A. Vaglio, M. H. Zhao, J. W. Cohen Tervaert and E. S. G. European (2020). "International Consensus on ANCA Testing in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis." *Am J Respir Crit Care Med*.
218. Molloy, E. S., A. B. Singhal and L. H. Calabrese (2008). "Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system." *Ann Rheum Dis* 67(12): 1732-1735.
219. Monti, S., A. Floris, C. Ponte, W. A. Schmidt, A. P. Diamantopoulos, C. Pereira, J. Piper and R. Luqmani (2018). "The use of ultrasound to assess giant cell arteritis: review of the current evidence and practical guide for the rheumatologist." *Rheumatology (Oxford)* 57(2): 227-235.
220. Moosig, F., E. Csernok, E. Reinhold-Keller, W. Schmitt and W. L. Gross (1998). "Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis." *J Rheumatol* 25(8): 1531-1533.
221. Mossa-Basha, M., W. D. Hwang, A. De Havenon, D. Hippe, N. Balu, K. J. Becker, D. T. Tirschwell, T. Hatsukami, Y. Anzai and C. Yuan (2015). "Multicontrast high-resolution vessel wall magnetic resonance imaging and its value in differentiating intracranial vasculopathic processes." *Stroke* 46(6): 1567-1573.
222. Mossa-Basha, M., D. K. Shibata, D. K. Hallam, A. de Havenon, D. S. Hippe, K. J. Becker, D. L. Tirschwell, T. Hatsukami, N. Balu and C. Yuan (2017). "Added Value of Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging for Differentiation of Nonocclusive Intracranial Vasculopathies." *Stroke* 48(11): 3026-3033.
223. Mukhtyar, C., L. Guillevin, M. C. Cid, B. Dasgupta, K. de Groot, W. Gross, T. Hauser, B. Hellmich, D. Jayne, C. G. Kallenberg, P. A. Merkel, H. Raspe, C. Salvarani, D. G. Scott, C. Stegeman, R. Watts, K. Westman, J. Witter, H. Yazici, R. Luqmani and G. European Vasculitis Study (2009). "EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis." *Ann Rheum Dis* 68(3): 310-317.
224. Nakaoka, Y., M. Isobe, S. Takei, Y. Tanaka, T. Ishii, S. Yokota, A. Nomura, S. Yoshida and N. Nishimoto (2018). "Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study)." *Ann Rheum Dis* 77(3): 348-354.
225. Nasu, T. (1982). "Takayasu's truncoarteritis. Pulseless disease or aortitis syndrome." *Acta Pathol Jpn* 32 Suppl 1: 117-131.
226. Nepal, D., M. Putman and S. Unizony (2023). "Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: Treatment Approaches and New Targets." *Rheum Dis Clin North Am* 49(3): 505-521.

227. Neshar, G., Y. Berkun, M. Mates, M. Baras, R. Neshar, A. Rubinow and M. Sonnenblick (2004). "Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis." *Medicine (Baltimore)* 83(2): 114-122.
228. Nishishinya, M. B., C. A. Pereda, S. Munoz-Fernandez, J. M. Pego-Reigosa, I. Rua-Figueroa, J. L. Andreu, M. Fernandez-Castro, J. Rosas and E. Loza Santamaria (2015). "Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjogren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis." *Rheumatol Int* 35(1): 17-26.
229. Nocturne, G., E. Pontarini, M. Bombardieri and X. Mariette (2021). "Lymphomas complicating primary Sjogren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma." *Rheumatology (Oxford)* 60(8): 3513-3521.
230. Nordborg, C., H. Johansson, V. Petursdottir and E. Nordborg (2003). "The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to changes in the age of the population." *Rheumatology (Oxford)* 42(4): 549-552.
231. Obusez, E. C., F. Hui, R. A. Hajj-Ali, R. Cerejo, L. H. Calabrese, T. Hammad and S. E. Jones (2014). "High-resolution MRI vessel wall imaging: spatial and temporal patterns of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis." *AJNR Am J Neuroradiol* 35(8): 1527-1532.
232. Park, E. S., S. S. Ahn, S. M. Jung, J. J. Song, Y. B. Park and S. W. Lee (2018). "Reclassification of polyarteritis nodosa based on the 1990 ACR criteria using the 2007 EMA algorithm modified by the 2012 CHCC definitions." *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 111(2): 165-166.
233. Pascarella, R., K. Antonenko, G. Boulouis, H. De Boysson, C. Giannini, M. R. Heldner, O. Kargiotis, T. N. Nguyen, C. M. Rice, C. Salvarani, A. Schmidt-Pogoda, D. Strbian, S. Hussain and M. Zedde (2023). "European Stroke Organisation (ESO) guidelines on Primary Angiitis of the Central Nervous System (PACNS)." *Eur Stroke J* 8(4): 842-879.
234. Patel, R. and A. Shahane (2014). "The epidemiology of Sjogren's syndrome." *Clin Epidemiol* 6: 247-255.
235. Patel, S., L. Ross, S. Oon and M. Nikpour (2018). "Rituximab treatment in primary angiitis of the central nervous system." *Intern Med J* 48(6): 724-727.
236. Patel, S. D., F. O. Oliver, A. Elmashad, N. Patel, T. Mehta, J. Hinman, D. S. Liebeskind, A. B. Singhal, A. Ducros and J. L. Saver (2022). "Outcomes among patients with primary angiitis of the CNS: A Nationwide United States analysis." *J Stroke Cerebrovasc Dis* 31(11): 106747.
237. Patil, P., M. Williams, W. W. Maw, K. Achilleos, S. Elsideeg, C. Dejaco, F. Borg, S. Gupta and B. Dasgupta (2015). "Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study." *Clin Exp Rheumatol* 33(2 Suppl 89): S-103-106.
238. Patzig, D. M. M., P. Forbrig, D. M. C. Kupper, D. Eren, D. M. I. Masouris, P. Saam, P. Kellert, P. Liebig and P. Schoberl (2023). "Evaluation of vessel-wall contrast-enhancement on high-resolution MRI in European patients with Moyamoya disease." *J Stroke Cerebrovasc Dis* 32(6): 107135.

239. Patzig, M., R. Forbrig, C. Kupper, O. Eren, T. Saam, L. Kellert, T. Liebig and F. Schoberl (2022). "Diagnosis and follow-up evaluation of central nervous system vasculitis: an evaluation of vessel-wall MRI findings." *J Neurol* 269(2): 982-996.
240. Pelaia, C., A. Vatrella, M. T. Busceti, L. Gallelli, R. Terracciano, R. Savino and G. Pelaia (2017). "Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab." *Drug Des Devel Ther* 11: 3137-3144.
241. Pengo, V., E. Bison, G. Zoppellaro, S. Padayattil Jose, G. Denas, A. Hoxha, A. Ruffatti and A. Banzato (2016). "APS - Diagnostics and challenges for the future." *Autoimmun Rev* 15(11): 1031-1033.
242. Perzynska-Mazan, J., M. Maslinska and R. Gasik (2018). "Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome." *Reumatologia* 56(2): 99-105.
243. Pfefferkorn, T., J. Linn, M. Habs, C. Opherk, C. Cyran, C. Ottomeyer, A. Straube, M. Dichgans, K. Nikolaou and T. Saam (2013). "Black blood MRI in suspected large artery primary angiitis of the central nervous system." *J Neuroimaging* 23(3): 379-383.
244. Pipitone, N., A. Versari, G. G. Hunder and C. Salvarani (2013). "Role of imaging in the diagnosis of large and medium-sized vessel vasculitis." *Rheum Dis Clin North Am* 39(3): 593-608.
245. Pisetsky, D. S. (2011). "Antinuclear antibodies in healthy people: the tip of autoimmunity's iceberg?" *Arthritis Res Ther* 13(2): 109.
246. Pizzanelli, C., E. Catarsi, V. Pelliccia, M. Cosottini, I. Pesaresi, M. Puglioli, P. Moretti and A. Tavoni (2011). "Primary angiitis of the central nervous system: report of eight cases from a single Italian center." *J Neurol Sci* 307(1-2): 69-73.
247. Podgorska, D., R. Podgorski, D. Aebischer and P. Dabrowski (2019). "Takayasu arteritis - epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment." *J Appl Biomed* 17(1): 20.
248. Pomsch, M., R. Veltkamp, R. R. Diehl and M. Kraemer (2022). "Microembolic signals and antiplatelet therapy in Moyamoya angiopathy." *J Neurol* 269(12): 6605-6612.
249. Ponte, C., A. F. Agueda and R. A. Luqmani (2018). "Clinical features and structured clinical evaluation of vasculitis." *Best Pract Res Clin Rheumatol* 32(1): 31-51.
250. Ponte, C., P. C. Grayson, J. C. Robson, R. Suppiah, K. B. Gibbons, A. Judge, A. Craven, S. Khalid, A. Hutchings, R. A. Watts, P. A. Merkel, R. A. Luqmani and D. S. Group (2022). "2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis." *Ann Rheum Dis* 81(12): 1647-1653.
251. Pradeep, S. and J. H. Smith (2018). "Giant Cell Arteritis: Practical Pearls and Updates." *Curr Pain Headache Rep* 22(1): 2.
252. Prasad, C. B., C. R. Kopp, G. Naidu, V. Sharma, D. P. Misra, V. Agarwal and A. Sharma (2023). "Overlap syndrome of anti-aquaporin 4 positive neuromyelitis optica spectrum disorder and primary Sjogren's syndrome: a systematic review of individual patient data." *Rheumatol Int*.

253. Prior, J. A., H. Ranjbar, J. Belcher, S. L. Mackie, T. Helliwell, J. Liddle and C. D. Mallen (2017). "Diagnostic delay for giant cell arteritis - a systematic review and meta-analysis." *BMC Med* 15(1): 120.
254. Proven, A., S. E. Gabriel, C. Orces, W. M. O'Fallon and G. G. Hunder (2003). "Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes." *Arthritis Rheum* 49(5): 703-708.
255. Puechal, X., M. Iudici, C. Pagnoux, P. Cohen, M. Hamidou, A. Aouba, F. Lifermann, M. Ruivard, O. Aumaitre, B. Bonnotte, F. Maurier, T. Le Gallou, E. Hachulla, A. Karras, C. Khouatra, N. Jourde-Chiche, J. F. Viillard, C. Blanchard-Delaunay, P. Godmer, A. Le Quellec, T. Quemeneur, C. de Moreuil, L. Mouthon, B. Terrier, L. Guillevin and G. French Vasculitis Study (2022). "Comparative study of granulomatosis with polyangiitis subsets according to ANCA status: data from the French Vasculitis Study Group Registry." *RMD Open* 8(1).
256. Pugh, D., M. Karabayas, N. Basu, M. C. Cid, R. Goel, C. S. Goodyear, P. C. Grayson, S. P. McAdoo, J. C. Mason, C. Owen, C. M. Weyand, T. Youngstein and N. Dhaun (2022). "Large-vessel vasculitis." *Nat Rev Dis Primers* 7(1): 93.
257. Putman, M. S., K. B. Gribbons, C. Ponte, J. Robson, R. Suppiah, A. Craven, R. Watts, R. Luqmani, P. A. Merkel, A. M. Archer and P. C. Grayson (2022). "Clinicopathologic Associations in a Large International Cohort of Patients With Giant Cell Arteritis." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 74(6): 1013-1018.
258. Quinn, K. A., M. A. Ahlman, A. A. Malayeri, J. Marko, A. C. Civelek, J. S. Rosenblum, A. A. Bagheri, P. A. Merkel, E. Novakovich and P. C. Grayson (2018). "Comparison of magnetic resonance angiography and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis." *Ann Rheum Dis* 77(8): 1165-1171.
259. Quinn, K. A., H. Dashora, E. Novakovich, M. A. Ahlman and P. C. Grayson (2021). "Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to monitor tocilizumab effect on vascular inflammation in giant cell arteritis." *Rheumatology (Oxford)* 60(9): 4384-4389.
260. Qureshi, M. A., Z. Martin and R. K. Greenberg (2011). "Endovascular management of patients with Takayasu arteritis: stents versus stent grafts." *Semin Vasc Surg* 24(1): 44-52.
261. Ramos-Casals, M., P. Brito-Zeron, S. Bombardieri, H. Bootsma, S. De Vita, T. Dorner, B. A. Fisher, J. E. Gottenberg, G. Hernandez-Molina, A. Kocher, B. Kostov, A. A. Kruize, T. Mandl, W. F. Ng, S. Retamozo, R. Seror, Y. Shoenfeld, A. Siso-Almirall, A. G. Tzioufas, C. Vitali, S. Bowman, X. Mariette and E. U.-S. S. T. F. Group (2020). "EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies." *Ann Rheum Dis* 79(1): 3-18.
262. Rao, J. K., N. B. Allen and T. Pincus (1998). "Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis." *Ann Intern Med* 129(5): 345-352.

263. Rees, F., M. Doherty, M. J. Grainge, P. Lanyon and W. Zhang (2017). "The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies." *Rheumatology (Oxford)* 56(11): 1945-1961.
264. Regent, A. and L. Mouthon (2022). "Treatment of Giant Cell Arteritis (GCA)." *J Clin Med* 11(7).
265. Reinhold-Keller, E., A. Zeidler, J. Gutfleisch, H. H. Peter, H. H. Raspe and W. L. Gross (2000). "Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany." *Rheumatology (Oxford)* 39(12): 1396-1402.
266. Renauer, P. and A. H. Sawalha (2017). "The genetics of Takayasu arteritis." *Presse Med* 46(7-8 Pt 2): e179-e187.
267. Rennebohm, R., J. O. Susac, R. A. Egan and R. B. Daroff (2010). "Susac's Syndrome--update." *J Neurol Sci* 299(1-2): 86-91.
268. Rennebohm, R. M. and J. O. Susac (2007). "Treatment of Susac's syndrome." *J Neurol Sci* 257(1-2): 215-220.
269. Research Committee on the, P., W. Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of and D. Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable (2012). "Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis)." *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52(5): 245-266.
270. Ribeiro, E., T. Cressend, P. Duffau, M. Grenouillet-Delacore, M. Rouanet-Lariviere, A. Vital, M. Longy-Boursier and P. Mercie (2009). "Rituximab Efficacy during a Refractory Polyarteritis Nodosa Flare." *Case Rep Med* 2009: 738293.
271. Robson, J. C., P. C. Grayson, C. Ponte, R. Suppiah, A. Craven, A. Judge, S. Khalid, A. Hutchings, R. A. Watts, P. A. Merkel, R. A. Luqmani and D. Investigators (2022). "2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis." *Ann Rheum Dis* 81(3): 315-320.
272. Rocha, E. A., M. A. Topcuoglu, G. S. Silva and A. B. Singhal (2019). "RCVS(2) score and diagnostic approach for reversible cerebral vasoconstriction syndrome." *Neurology* 92(7): e639-e647.
273. Ruiz-Irastorza, G., M. Crowther, W. Branch and M. A. Khamashta (2010). "Antiphospholipid syndrome." *Lancet* 376(9751): 1498-1509.
274. Rutter, M., J. Bowley, P. C. Lanyon, M. J. Grainge and F. A. Pearce (2021). "A systematic review and meta-analysis of the incidence rate of Takayasu arteritis." *Rheumatology (Oxford)* 60(11): 4982-4990.
275. Saadoun, D., B. Wechsler, M. Resche-Rigon, S. Trad, D. Le Thi Huong, A. Sbai, D. Dormont, Z. Amoura, P. Cacoub and J. C. Piette (2009). "Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease." *Arthritis Rheum* 61(4): 518-526.

276. Saleh, Z. and T. Arayssi (2014). "Update on the therapy of Behcet disease." *Ther Adv Chronic Dis* 5(3): 112-134.
277. Salvarani, C., R. D. Brown, Jr., K. T. Calamia, T. J. Christianson, J. Huston, 3rd, J. F. Meschia, C. Giannini, D. V. Miller and G. G. Hunder (2008). "Primary central nervous system vasculitis with prominent leptomeningeal enhancement: a subset with a benign outcome." *Arthritis Rheum* 58(2): 595-603.
278. Salvarani, C., R. D. Brown, Jr., K. T. Calamia, T. J. Christianson, S. D. Weigand, D. V. Miller, C. Giannini, J. F. Meschia, J. Huston, 3rd and G. G. Hunder (2007). "Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients." *Ann Neurol* 62(5): 442-451.
279. Salvarani, C., R. D. Brown, Jr., T. J. Christianson, J. Huston, 3rd, C. Giannini, D. V. Miller and G. G. Hunder (2015). "Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course: analysis of one hundred sixty-three patients." *Arthritis Rheumatol* 67(6): 1637-1645.
280. Salvarani, C., R. D. Brown, Jr., T. J. H. Christianson, J. Huston, 3rd, J. M. Morris, C. Giannini and G. G. Hunder (2019). "Primary central nervous system vasculitis mimicking brain tumor: Comprehensive analysis of 13 cases from a single institutional cohort of 191 cases." *J Autoimmun* 97: 22-28.
281. Salvarani, C., R. D. Brown, Jr. and G. G. Hunder (2012). "Adult primary central nervous system vasculitis." *Lancet* 380(9843): 767-777.
282. Salvarani, C., R. D. Brown, Jr. and G. G. Hunder (2017). "Adult Primary Central Nervous System Vasculitis." *Isr Med Assoc J* 19(7): 448-453.
283. Salvarani, C., R. D. Brown, Jr., J. Huston, 3rd, J. M. Morris and G. G. Hunder (2014). "Treatment of primary CNS vasculitis with rituximab: case report." *Neurology* 82(14): 1287-1288.
284. Salvarani, C., C. Della Bella, L. Cimino, P. Macchioni, D. Formisano, G. Bajocchi, N. Pipitone, M. G. Catanoso, G. Restuccia, A. Ghinoi and L. Boiardi (2009). "Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis." *Rheumatology (Oxford)* 48(3): 250-253.
285. Salvarani, C., N. Pipitone, L. Boiardi and G. G. Hunder (2008). "Do we need treatment with tumour necrosis factor blockers for giant cell arteritis?" *Ann Rheum Dis* 67(5): 577-579.
286. Salvarani, C., A. Soriano, F. Muratore, Y. Shoenfeld and D. Blockmans (2017). "Is PET/CT essential in the diagnosis and follow-up of temporal arteritis?" *Autoimmun Rev* 16(11): 1125-1130.
287. Sarti, C., A. Picchioni, R. Telese, M. Pasi, Y. Failli, G. Pracucci, D. Cammelli and D. Inzitari (2020). "When should primary angiitis of the central nervous system (PACNS) be suspected?": literature review and proposal of a preliminary screening algorithm." *Neurol Sci* 41(11): 3135-3148.
288. Satoh, M., E. K. Chan, L. A. Ho, K. M. Rose, C. G. Parks, R. D. Cohn, T. A. Jusko, N. J. Walker, D. R. Germolec, I. Z. Whitt, P. W. Crockett, B. A. Pauley, J. Y. Chan, S. J. Ross, L. S. Birnbaum,

- D. C. Zeldin and F. W. Miller (2012). "Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States." *Arthritis Rheum* 64(7): 2319-2327.
289. Saunier, A., N. Issa, M. A. Vandenhende, P. Morlat, M. S. Doutre and F. Bonnet (2017). "Treatment of polyarteritis nodosa with tocilizumab: a new therapeutic approach?" *RMD Open* 3(1): e000446.
290. Schirmer, J. H., P. M. Aries, K. Balzer, P. Berlit, T. A. Bley, F. Buttgereit, M. Czihal, C. Dechant, C. Dejaco, U. Garske, J. Henes, J. U. Holle, K. Holl-Ulrich, P. Lamprecht, B. Nolle, F. Moosig, J. Rech, K. Scheuermann, M. Schmalzing, W. A. Schmidt, M. Schneider, H. Schulze-Koops, N. Venhoff, P. M. Villiger, T. Witte, M. Zanker and B. Hellmich (2020). "[S2k guidelines (executive summary): management of large-vessel vasculitis]." *Z Rheumatol* 79(9): 937-942.
291. Schirmer, J. H., P. M. Aries, K. Balzer, P. Berlit, T. A. Bley, F. Buttgereit, M. Czihal, C. Dechant, C. Dejaco, U. Garske, J. Henes, J. U. Holle, K. Holl-Ulrich, P. Lamprecht, B. Nolle, F. Moosig, J. Rech, K. Scheuermann, M. Schmalzing, W. A. Schmidt, M. Schneider, H. Schulze-Koops, N. Venhoff, P. M. Villiger, T. Witte, M. Zanker and B. Hellmich (2020). "[S2k guidelines: management of large-vessel vasculitis]." *Z Rheumatol* 79(Suppl 3): 67-95.
292. Schirmer, J. H., P. M. Aries, K. de Groot, B. Hellmich, J. U. Holle, C. Kneitz, I. Kotter, P. Lamprecht, U. Muller-Ladner, E. Reinhold-Keller, C. Specker, M. Zanker and F. Moosig (2017). "[S1 guidelines Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]." *Z Rheumatol* 76(Suppl 3): 77-104.
293. Schirmer, J. H., M. N. Wright, R. Vonthein, K. Herrmann, B. Nolle, M. Both, F. O. Henes, A. Arlt, W. L. Gross, S. Schinke, E. Reinhold-Keller, F. Moosig and J. U. Holle (2016). "Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort." *Rheumatology (Oxford)* 55(1): 71-79.
294. Schuster, S. (2017). Vortrag: Spektrum der primären ZNS-Vaskulitis und Differenzialdiagnosen. DGN Kongress, Leipzig.
295. Schuster, S., H. Bachmann, V. Thom, A. K. Kaufmann-Buehler, J. Matschke, S. Siemonsen, M. Glatzel, J. Fiehler, C. Gerloff, T. Magnus and G. Thomalla (2017). "Subtypes of primary angiitis of the CNS identified by MRI patterns reflect the size of affected vessels." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88(9): 749-755.
296. Schuster, S., A. K. Ozga, J. P. Stellmann, M. Deb-Chatterji, V. Haussler, J. Matschke, C. Gerloff, G. Thomalla and T. Magnus (2019). "Relapse rates and long-term outcome in primary angiitis of the central nervous system." *J Neurol* 266(6): 1481-1489.
297. Seeliger, B., J. Sznajd, J. C. Robson, A. Judge, A. Craven, P. C. Grayson, R. S. Suppiah, R. A. Watts, P. A. Merkel and R. A. Luqmani (2017). "Are the 1990 American College of Rheumatology vasculitis classification criteria still valid?" *Rheumatology (Oxford)* 56(7): 1154-1161.

298. Seeliger, T., H. N. Dreyer, J. M. Siemer, L. Bonig, S. Gingele, M. F. Dohrn, N. Prenzler, D. Ernst, T. Witte and T. Skripuletz (2023). "Clinical and paraclinical features of small fiber neuropathy in Sjogren's syndrome." *J Neurol* 270(2): 1004-1010.
299. Seeliger, T., L. Jacobsen, M. Hendel, L. Bonig, N. K. Kristian Prenzler, T. Thiele, D. Ernst, T. Witte, M. Stangel, B. Kopp and T. Skripuletz (2020). "Cognitive impairment in patients with Neuro-Sjogren." *Ann Clin Transl Neurol* 7(8): 1352-1359.
300. Seeliger, T., E. Kramer, F. F. Konen, N. Zehrfeld, S. Beider, N. K. Prenzler, V. Godecke, T. Witte, T. Skripuletz and D. Ernst (2023). "Sjogren's syndrome with and without neurological involvement." *J Neurol* 270(6): 2987-2996.
301. Seri, Y., H. Shoda, N. Hanata, Y. Nagafuchi, S. Sumitomo, K. Fujio and K. Yamamoto (2017). "A case of refractory polyarteritis nodosa successfully treated with rituximab." *Mod Rheumatol* 27(4): 696-698.
302. Seror, R., E. Theander, H. Bootsma, S. J. Bowman, A. Tzioufas, J. E. Gottenberg, M. Ramos-Casals, T. Dorner, P. Ravaut, X. Mariette and C. Vitali (2014). "Outcome measures for primary Sjogren's syndrome: a comprehensive review." *J Autoimmun* 51: 51-56.
303. Serra, R., L. Butrico, F. Fugetto, M. D. Chibireva, A. Malva, G. De Caridi, M. Massara, A. Barbeta, M. Cannistra and S. de Franciscis (2016). "Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis." *Ann Vasc Surg* 35: 210-225.
304. Shiboski, C. H., S. C. Shiboski, R. Seror, L. A. Criswell, M. Labetoulle, T. M. Lietman, A. Rasmussen, H. Scofield, C. Vitali, S. J. Bowman, X. Mariette and G. International Sjogren's Syndrome Criteria Working (2017). "2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts." *Ann Rheum Dis* 76(1): 9-16.
305. Shinjo, S. K., R. M. Pereira, V. A. Tizziani, A. S. Radu and M. Levy-Neto (2007). "Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis." *Clin Rheumatol* 26(11): 1871-1875.
306. Singhal, A. B., R. A. Hajj-Ali, M. A. Topcuoglu, J. Fok, J. Bena, D. Yang and L. H. Calabrese (2011). "Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases." *Arch Neurol* 68(8): 1005-1012.
307. Singhal, A. B. and M. A. Topcuoglu (2017). "Glucocorticoid-associated worsening in reversible cerebral vasoconstriction syndrome." *Neurology* 88(3): 228-236.
308. Singhal, A. B., M. A. Topcuoglu, J. W. Fok, O. Kursun, R. G. Nogueira, M. P. Frosch and V. S. Caviness, Jr. (2016). "Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angiitis of the central nervous system: clinical, imaging, and angiographic comparison." *Ann Neurol* 79(6): 882-894.
309. Slart, R., g. Writing, g. Reviewer, E. C. Members of, E. I. Members of, Inflammation, S. C. Members of Committees, P. E. T. I. G. Members of Council, A. Members of and E. C.

- Coordinator (2018). "FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45(7): 1250-1269.
310. Smith, E. R. and R. M. Scott (2012). "Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines. A review." *J Neurosurg Pediatr* 9(4): 353-360.
311. Soriano, A., F. Muratore, N. Pipitone, L. Boiardi, L. Cimino and C. Salvarani (2017). "Visual loss and other cranial ischaemic complications in giant cell arteritis." *Nat Rev Rheumatol* 13(8): 476-484.
312. Spiera, R. F., H. J. Mitnick, M. Kupersmith, M. Richmond, H. Spiera, M. G. Peterson and S. A. Paget (2001). "A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA)." *Clin Exp Rheumatol* 19(5): 495-501.
313. Sreih, A. G., K. Cronin, D. G. Shaw, K. Young, C. Burroughs, J. Kullman, K. Machireddy, C. A. McAlear, P. A. Merkel and N. Vasculitis Patient-Powered Research (2021). "Diagnostic delays in vasculitis and factors associated with time to diagnosis." *Orphanet J Rare Dis* 16(1): 184.
314. Stefanski, A. L., C. Tomiak, U. Pleyer, T. Dietrich, G. R. Burmester and T. Dörner (2017). "The Diagnosis and Treatment of Sjogren's Syndrome." *Dtsch Arztebl Int* 114(20): 354-361.
315. Stone, J. H., P. A. Merkel, R. Spiera, P. Seo, C. A. Langford, G. S. Hoffman, C. G. Kallenberg, E. W. St Clair, A. Turkiewicz, N. K. Tchao, L. Webber, L. Ding, L. P. Sejismundo, K. Mieras, D. Weitzkamp, D. Ikle, V. Seyfert-Margolis, M. Mueller, P. Brunetta, N. B. Allen, F. C. Fervenza, D. Geetha, K. A. Keogh, E. Y. Kissin, P. A. Monach, T. Peikert, C. Stegeman, S. R. Ytterberg, U. Specks and R.-I. R. Group (2010). "Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis." *N Engl J Med* 363(3): 221-232.
316. Stone, J. H., K. Tuckwell, S. Dimonaco, M. Klearman, M. Aringer, D. Blockmans, E. Brouwer, M. C. Cid, B. Dasgupta, J. Rech, C. Salvarani, G. Schett, H. Schulze-Koops, R. Spiera, S. H. Unizony and N. Collinson (2017). "Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis." *N Engl J Med* 377(4): 317-328.
317. Strehl, C., J. W. Bijlsma, M. de Wit, M. Boers, N. Caeyers, M. Cutolo, B. Dasgupta, W. G. Dixon, R. Geenen, T. W. Huizinga, A. Kent, A. L. de Thurah, J. Listing, X. Mariette, D. W. Ray, H. U. Scherer, R. Seror, C. M. Spies, S. Tarp, D. Wiek, K. L. Winthrop and F. Buttgerit (2016). "Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force." *Ann Rheum Dis* 75(6): 952-957.
318. Strunk, D., R. R. Diehl, R. Veltkamp, S. G. Meuth and M. Kraemer (2023). "Progression of initially unilateral Moyamoya angiopathy in Caucasian Europeans." *J Neurol* 270(9): 4415-4422.

319. Strunk, D., R. Veltkamp, S. G. Meuth, R. Chapot and M. Kraemer (2022). "Intra-arterial application of nimodipine in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a neuroradiological method to help differentiate from primary central nervous system vasculitis." *Neurol Res Pract* 4(1): 8.
320. Suppiah, R., J. C. Robson, P. C. Grayson, C. Ponte, A. Craven, S. Khalid, A. Judge, A. Hutchings, P. A. Merkel, R. A. Luqmani, R. A. Watts and D. S. Group (2022). "2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis." *Arthritis Rheumatol* 74(3): 400-406.
321. Susac, J. O., R. A. Egan, R. M. Rennebohm and M. Lubow (2007). "Susac's syndrome: 1975-2005 microangiopathy/autoimmune endotheliopathy." *J Neurol Sci* 257(1-2): 270-272.
322. Susac, J. O., F. R. Murtagh, R. A. Egan, J. R. Berger, R. Bakshi, N. Lincoff, A. D. Gean, S. L. Galetta, R. J. Fox, F. E. Costello, A. G. Lee, J. Clark, R. B. Layzer and R. B. Daroff (2003). "MRI findings in Susac's syndrome." *Neurology* 61(12): 1783-1787.
323. Tagawa, H., Y. Fushimi, T. Funaki, S. Nakajima, A. Sakata, S. Okuchi, T. Hinoda, J. Grinstead, S. Ahn, Y. Hidaka, K. Yoshida, S. Miyamoto and Y. Nakamoto (2023). "Vessel wall MRI in moyamoya disease: arterial wall enhancement varies depending on age, arteries, and disease progression." *Eur Radiol*.
324. Tanei, T., N. Nakahara, S. Takebayashi, M. Ito, Y. Hashizume and T. Wakabayashi (2011). "Primary angiitis of the central nervous system mimicking tumor-like lesion--case report." *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51(1): 56-59.
325. Tang, W. Q. and S. H. Wei (2013). "Primary Sjogren's syndrome related optic neuritis." *Int J Ophthalmol* 6(6): 888-891.
326. Tascilar, K., M. Melikoglu, S. Ugurlu, N. Sut, E. Caglar and H. Yazici (2014). "Vascular involvement in Behcet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course." *Rheumatology (Oxford)* 53(11): 2018-2022.
327. Terao, C. (2016). "Revisited HLA and non-HLA genetics of Takayasu arteritis--where are we?" *J Hum Genet* 61(1): 27-32.
328. Terslev, L., A. P. Diamantopoulos, U. M. Dohn, W. A. Schmidt and S. Torp-Pedersen (2017). "Settings and artefacts relevant for Doppler ultrasound in large vessel vasculitis." *Arthritis Res Ther* 19(1): 167.
329. Thaler, C., A. K. Kaufmann-Buhler, T. Gansukh, A. Gansukh, S. Schuster, H. Bachmann, G. Thomalla, T. Magnus, J. Matschke, J. Fiehler and S. Siemonsen (2019). "Neuroradiologic Characteristics of Primary Angiitis of the Central Nervous System According to the Affected Vessel Size." *Clin Neuroradiol* 29(1): 37-44.
330. Thiel, J., A. Troilo, U. Salzer, T. Schleyer, K. Halmschlag, M. Rizzi, N. Frede, A. Venhoff, R. E. Voll and N. Venhoff (2017). "Rituximab as Induction Therapy in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Refractory to Conventional Immunosuppressive Treatment: A 36-Month Follow-Up Analysis." *J Allergy Clin Immunol Pract* 5(6): 1556-1563.

331. Thom, V., S. Schmid, M. Gelderblom, R. Hackbusch, M. Kolster, S. Schuster, G. Thomalla, O. Keminer, O. Pless, C. Bernreuther, M. Glatzel, K. Wegscheider, C. Gerloff, T. Magnus and E. Tolosa (2016). "IL-17 production by CSF lymphocytes as a biomarker for cerebral vasculitis." *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 3(2): e214.
332. Tomi, A. L., R. Belkhir, G. Nocturne, F. Desmoulin, E. Berge, S. Pavy, C. Miceli-Richard, X. Mariette and R. Seror (2016). "Brief Report: Monoclonal Gammopathy and Risk of Lymphoma and Multiple Myeloma in Patients With Primary Sjogren's Syndrome." *Arthritis Rheumatol* 68(5): 1245-1250.
333. Treadwell, S. D. and T. G. Robinson (2007). "Cocaine use and stroke." *Postgrad Med J* 83(980): 389-394.
334. Uluduz, D., I. Midi, T. Duman, S. Colakoglu, A. Tufekci, M. Bakar, B. Naziel, N. Tascilar, B. Goksan, M. A. Sungur, H. H. Kozak, S. Demir, C. H. Misirli, H. Kucukoglu, N. Cinar, F. M. Domac, S. Ozturk, V. Yayla, A. Y. Karahan, N. Afsar, E. O. Goksu, N. Mengulluoglu, E. Aytac, N. Yesilot, B. Ince, O. O. Yalin, S. Oruc, S. Demirci, M. G. Senol, A. Yilmaz, M. Gokce, O. Yilmaz Kusbeci, G. Uzuner, H. Z. Batur Caglayan, M. Acikgoz, B. Zeydan, F. Ozdag, S. Baybas, H. Ekmekci, M. Cabalar, M. Yaman, V. A. Yurekli, H. Tekeli, H. Genc, U. Utku, F. E. Ucan Tokuc, N. Uzuner, H. Bektas, Y. Kablan, B. K. Goksel, A. Milanlioglu, D. Necioglu Orken and U. Aluclu (2019). "Behcet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: subgroup analysis of data from the VENOST study." *Rheumatology (Oxford)* 58(4): 600-608.
335. van Bijsterveld, O. P. (1969). "Diagnostic tests in the Sicca syndrome." *Arch Ophthalmol* 82(1): 10-14.
336. van der Geest, K. S. M., F. Borg, A. Kayani, D. Paap, P. Gondo, W. Schmidt, R. A. Luqmani and B. Dasgupta (2020). "Novel ultrasonographic Halo Score for giant cell arteritis: assessment of diagnostic accuracy and association with ocular ischaemia." *Ann Rheum Dis* 79(3): 393-399.
337. Wallace, G. R. (2014). "HLA-B*51 the primary risk in Behcet disease." *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(24): 8706-8707.
338. Wallace, Z. S., E. M. Miloslavsky, M. Cascino, S. H. Unizony, N. Lu, G. S. Hoffman, C. G. M. Kallenberg, C. A. Langford, P. A. Merkel, P. A. Monach, P. Seo, R. Spiera, E. W. St Clair, U. Specks, P. Brunetta, H. K. Choi and J. H. Stone (2017). "Effect of Disease Activity, Glucocorticoid Exposure, and Rituximab on Body Composition During Induction Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(7): 1004-1010.
339. Wang, Y. C., M. S. Lin, A. P. Huang, C. C. Wu and W. M. Kung (2022). "Association between systemic rheumatic diseases and dementia risk: A meta-analysis." *Front Immunol* 13: 1054246.
340. Watanabe, R. and M. Hashimoto (2023). "Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Latest Findings and Updated Treatment Recommendations." *J Clin Med* 12(18).

341. Wechsler, M. E., P. Akuthota, D. Jayne, P. Khoury, A. Klion, C. A. Langford, P. A. Merkel, F. Moosig, U. Specks, M. C. Cid, R. Luqmani, J. Brown, S. Mallett, R. Philipson, S. W. Yancey, J. Steinfeld, P. F. Weller, G. J. Gleich and E. M. S. Team (2017). "Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis." *N Engl J Med* 376(20): 1921-1932.
342. Whitcher, J. P., C. H. Shiboski, S. C. Shiboski, A. M. Heidenreich, K. Kitagawa, S. Zhang, S. Hamann, G. Larkin, N. A. McNamara, J. S. Greenspan, T. E. Daniels and G. Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Research (2010). "A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry." *Am J Ophthalmol* 149(3): 405-415.
343. White, M. L., W. L. Hadley, Y. Zhang and M. A. Dogar (2007). "Analysis of central nervous system vasculitis with diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient mapping of the normal-appearing brain." *AJNR Am J Neuroradiol* 28(5): 933-937.
344. Winkler, A. and D. True (2018). "Giant Cell Arteritis: 2018 Review." *Mo Med* 115(5): 468-470.
345. Wolf, J., V. Schmitt, F. Palm, A. J. Grau and R. Bergner (2013). "Peripheral neuropathy as initial manifestation of primary systemic vasculitides." *J Neurol* 260(4): 1061-1070.
346. Wu, J. Y., S. H. Lee, C. J. Shen, Y. C. Hsieh, P. H. Yo, H. Y. Cheng, R. C. Chan, C. C. Lee and S. S. Chang (2012). "Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis." *Arthritis Rheum* 64(9): 3034-3042.
347. Yates, M., R. A. Watts, I. M. Bajema, M. C. Cid, B. Crestani, T. Hauser, B. Hellmich, J. U. Holle, M. Laudien, M. A. Little, R. A. Luqmani, A. Mahr, P. A. Merkel, J. Mills, J. Mooney, M. Segelmark, V. Tesar, K. Westman, A. Vaglio, N. Yalcindag, D. R. Jayne and C. Mukhtyar (2016). "EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis." *Ann Rheum Dis* 75(9): 1583-1594.
348. Ye, W., S. Chen, X. Huang, W. Qin, T. Zhang, X. Zhu, X. Zhu, C. Lin and X. Wang (2018). "Clinical features and risk factors of neurological involvement in Sjogren's syndrome." *BMC Neurosci* 19(1): 26.
349. Younger, D. S. (2019). "Giant Cell Arteritis." *Neurol Clin* 37(2): 335-344.
350. Zhong, H., S. Liu, Y. Wang, D. Xu, M. Li, Y. Zhao and X. Zeng (2022). "Primary Sjogren's syndrome is associated with increased risk of malignancies besides lymphoma: A systematic review and meta-analysis." *Autoimmun Rev* 21(5): 103084.
351. Zippel, C. L., S. Beider, E. Kramer, F. F. Konen, T. Seeliger, T. Skripuletz, S. Hirsch, A. Jablonka, T. Witte, K. Sonnenschein and D. Ernst (2022). "Premature stroke and cardiovascular risk in primary Sjogren's syndrome." *Front Cardiovasc Med* 9: 1048684.
352. Zuber, M. (2008). *Isolated Angiitis of the Central Nervous System*. Cambridge, Cambridge University Press.

353. Zuccoli, G., N. Pipitone, A. Haldipur, R. D. Brown, Jr., G. Hunder and C. Salvarani (2011). "Imaging findings in primary central nervous system vasculitis." *Clin Exp Rheumatol* 29(1 Suppl 64): S104-109.

Impressum

© 2024 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Friedrichstr. 88, 10117 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch den Präsidenten:
Prof. Dr. Lars Timmermann
Universitätsklinikum Marburg
Direktor der Klinik für Neurologie

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

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B
Steuer-Nr.: 27/640/59400
USt-ID-Nr.: DE261345750
Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt

Versionsnummer:	6.0
Erstveröffentlichung:	04/2002
Überarbeitung von:	06/2024
Nächste Überprüfung geplant:	06/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online