

Aus der
Klinik für Neurologie
der
Medizinischen Hochschule Hannover

**Kognitive Beeinträchtigung bei Patienten
mit
Neuro-Sjögren**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
in der
Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von

Lena Jacobsen

aus Leer

Hannover, 2021

Lena Jacobsen

Angenommen vom Senat
der Medizinischen Hochschule Hannover am: 31.03.2022

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Professor Dr. med. Michael P. Manns

Betreuer der Arbeit: Professor Dr. med. Thomas Skripuletz

1. Referent: PD Dr. med. Michael Stephan

2. Referent: Prof. Dr. med. Matthias Stoll

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2022

Prüfungsausschuss:

Vorsitz: Prof. Dr. med. Christoph Gutenbrunner

1. Prüfer: PD Dr. med. Gerald Küther

2. Prüfer: Prof. Dr. med. Matthias Zumkeller

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Neuro-Sjögren	1
1.2 Diagnostik des Sjögren Syndroms	2
1.3 Kognitive Defizite bei Patienten mit Sjögren Syndrom	2
2. Zielsetzung der Arbeit	3
3. Material und Methoden	3
3.1 Studiendesign	3
3.2 Neuropsychologische Testung	4
3.3 Kohortencharakterisierung	5
3.4 Statistische Analyse	6
4. Diskussion	6
4.1 Signifikante kognitive Defizite	6
4.2 Methodische Stärken der aktuellen Studie	7
4.3 Geschlechterverteilung	8
4.4 Einflussfaktoren auf die kognitive Testung	9
4.5 Bildgebende Diagnostik	10
5. Zusammenfassung	11
6. Ausblick	11
7. Publikation	13
8. Literaturverzeichnis	21
9. Beschreibung der wissenschaftlichen Eigenleistungen in Bezug auf Projektdurchführung, Publikation und Erstellung der Dissertationsschrift	25

10. Anhang.....	28
10.1 Lebenslauf	28
10.2 Danksagung.....	29
10.3 Erklärung	30

1. Einleitung

Das Sjögren Syndrom ist eine Autoimmunerkrankung, bei der es zur lymphozytären Infiltration und einer daraus resultierenden entzündlichen Zerstörung von Drüsengewebe, vornehmlich der Speichel- und Tränendrüsen, kommt. Das Syndrom wurde nach dem schwedischen Ophthalmologen Henrik Samuel Conrad Sjögren benannt, der den Begriff Keratokonjunktivitis Sicca für Augentrockenheit ursprünglich als Begleitsymptomatik bei rheumatoider Arthritis einführte. ¹ Diese Sicca-Symptomatik ist auch im heutigen Verständnis das Leitbild der Erkrankung und manifestiert sich vorwiegend in Form von Augen- und Mundtrockenheit. Neben der typischen Sicca-Symptomatik treten beim Sjögren-Syndrom auch prognosebestimmende extraglanduläre Manifestationen auf, die sich vor allem durch eine Beteiligung von Haut, Nieren, Lunge und Gelenken manifestieren. Die Erkrankung ist auch mit psychiatrischen und lymphoproliferativen Erkrankungen assoziiert. ²⁻⁵

1.1 Neuro-Sjögren

Allerdings stieg in den letzten Jahren immer mehr das Bewusstsein für neurologische Begleitmanifestationen der Erkrankung, die in vielen Fällen sogar führende Symptome darstellen und teilweise bereits vor der Sicca-Symptomatik auftreten. ⁶⁻¹¹ Sowohl das periphere als auch das zentrale Nervensystem können hierbei betroffen sein. Da die Nervenschäden von schwerem Ausmaß mit erheblicher Beeinträchtigung sein können, wurde für diese Fälle der Begriff des „Neuro-Sjögren“ geprägt. ⁶

Das Sjögren Syndrom tritt mit einer geschätzten Prävalenz von 0,03-0,4% auf und betrifft vor allem Frauen mit einem Verhältnis von 9:1 bis 19:1 im Vergleich zu Männern. ²⁻⁴ Patienten mit Neuro-Sjögren, also einer neuronalen Beteiligung bei gesichertem Sjögren Syndrom, zeigen hingegen interessanterweise ein eher ausgeglichenes Geschlechterverhältnis von bis zu 1:1, was die Eigenständigkeit dieser Subgruppe unterstreicht. ⁶

Peripher sind bislang am häufigsten sensorische Neuropathien sowie Hirnnervenbeteiligungen beschrieben worden, allerdings treten auch mit dem Sjögren Syndrom assoziierte motorisch führende Neuropathien auf. ^{6-9,12,13} Zentralnervös konnten in Studien Entzündungen und Läsionen in Rückenmark und Hirnsubstanz nachgewiesen werden, die im Vergleich jedoch seltener als die periphere Nervenaffektion auftreten. ^{7,10,13,14}

1.2 Diagnostik des Sjögren Syndroms

Die Diagnose des Sjögren Syndroms wird nach Maßgabe der Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology und der European League against Rheumatism aus dem Jahr 2016 gestellt. Ab einem Wert von ≥ 4 Punkten wird der Score als wegweisend für die Diagnose gewertet. Der Score ergibt sich dabei durch Addition der folgenden Kriterien, falls zutreffend:

Kriterium	Score falls zutreffend	Testungsoptionen
Objektive Augentrockenheit (Xerophthalmie)	[1 Punkt]	Schirmer Test, Ocular Staining Score
Objektive Mundtrockenheit (Xerostomie)	[1 Punkt]	Unstimulierte Gesamtspeichelmessung (Saxon Test)
Nachweis von Anti-SSA(Ro)-Antikörpern	[3 Punkte]	
Histologischer Nachweis einer relevanten Entzündung der Speicheldrüsen (Sialadenitis) ¹⁵	[3 Punkte]	Unterlippenspeicheldrüsenbiopsie

Zudem ist ein Bestehen der Sicca-Symptomatik über mindestens 3 Monate erforderlich.

Ausschlusskriterien sind eine stattgehabte Bestrahlung der Kopf-/ Hals-Region, AIDS, Sarkoidose, eine aktive Infektion mit dem Hepatitis C Virus, Amyloidose, eine Graft-versus-host Reaktion oder eine IgG4-assoziierte Erkrankung.¹⁶

Der genaue Pathomechanismus des Sjögren Syndroms ist noch ungeklärt. Vermutet wird eine multifaktorielle Autoimmunepithelitis, die zu Beginn vor allem das Drüsengewebe angreift.²⁻⁴

1.3 Kognitive Defizite bei Patienten mit Sjögren Syndrom

Neben den bereits beschriebenen extraglandulären Manifestationen des Sjögren Syndroms sind auch kognitive Defizite als assoziiert beschrieben worden.^{14,17-27}

Unter anderem zeigten sich Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der Sprachkompetenz.^{14,17-22,24-29}

Allerdings sind die bisherigen Studien vor allem an rheumatologischen Kohorten durchgeführt worden, sodass die Frage nach der Prävalenz in neurologischen Kohorten bislang ungeklärt blieb. Auch methodisch zeigten bisherige Studien keine ausführliche Testung der Aufmerksamkeitsfunktionen, obwohl diese bei Dysfunktion eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität für betroffene Patienten darstellen.³⁰

2. Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der veröffentlichten Studie war es kognitive Defizite im Rahmen des Sjögren Syndroms in einer neurologischen Kohorte systematisch zu analysieren. Dazu sollte die Prävalenz und der Charakter kognitiver Beeinträchtigungen bei Patienten mit Neuro-Sjögren untersucht werden, um die Erkennung der Defizite im klinischen Alltag zu erleichtern und in der Zukunft individualisierte und wirkungsvolle Therapieoptionen ermöglichen zu können.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Insgesamt wurden 64 Patienten (Alter im Median 59 Jahre, weiblich 63%) mit Sjögren Syndrom und neurologischer Begleitmanifestation eingeschlossen, die sich von Dezember 2016 bis Januar 2019 in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover in Behandlung befanden. Bei allen Patienten wurden die Diagnosekriterien gemäß des American College of Rheumatology und der European League against Rheumatism überprüft. Zusätzlich lag bei 60/64 Patienten eine Neuropathie vor, die elektrophysiologisch oder histopathologisch nachgewiesen worden war. Bei 6 Patienten wurde eine Myelitis nachgewiesen. 2 Patienten wiesen somit eine Neuropathie und eine Myelitis auf. Alle Patienten, die ein vermindertes Sprachverständnis, ein signifikant eingeschränktes Hör- oder Sehvermögen oder Bewegungseinschränkungen in den oberen Extremitäten aufwiesen, wurden ausgeschlossen, da diese die Ausführung der Tests einschränken. Außerdem wurden keine Patienten mit schweren Depressionen, psychiatrischen Vorerkrankungen, Lernschwäche, Multipler Sklerose, Alkoholabusus, Karzinomen, Hypothyreose und Vitamin B12 Mangel einbezogen, um eine dadurch bedingte Verfälschung der Testergebnisse auszuschließen.

Die neuropsychologische Evaluation erfolgte mittels CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease) -Plus Testbatterie ³¹⁻³⁵ und Teilen der TAP (Testbattery of attentional performance). ^{34,36-38}

Da die Software der Tests eine standardisierte Stichprobe, die hinsichtlich Alter, Bildungsstand und Geschlecht korrigiert ist, zur Verfügung stellte, wurde keine Kontrollgruppe untersucht.

3.2 Neuropsychologische Testung

CERAD-Plus Testbatterie

Mittels der CERAD-Plus Testbatterie wurden in zwölf Aufgabenteilen vor allem exekutive Funktionen, visuell-räumliche Fähigkeiten, verbales und fonematisches Sprachvermögen sowie Lang- und Kurzzeitgedächtnis geprüft. ^{32,34,35}

Test	Aufgabe
Verbale Flüssigkeit	Aufzählen von möglichst vielen Tieren in 60 Sekunden
Boston Naming Test	Benennung von 15 auf Karten gezeigten Symbolen (zum Beispiel Haus, Blume, Kamel, Vulkan, Baum) (Antwortzeit 10 Sekunden)
Wortliste lernen	Wiedergabe einer Liste von 10 Begriffen; dreimalige Wiederholung mit derselben Wortliste (90 Sekunden pro Durchlauf)
Wortliste abrufen	Nach einer Zwischenaufgabe Wiederholung der zuvor gelernten 10 Begriffe (Antwortzeit 90 Sekunden)
Wortliste Intrusionen	Falsch wiedergebende Wörter aus allen Teilaufgaben, die nicht von der Wortliste stammen
Wortliste wiedererkennen	Wiedererkennung der 10 Begriffe der Wortliste unter insgesamt 20 Begriffen
Figuren abzeichnen	Abzeichnen von 4 Figuren, die dem Patienten präsentiert werden, Schweregrad zunehmend (2 Minuten pro Figur)
Figuren abrufen	Nach 2 Zwischenaufgaben, erneutes zeichnen der zuvor gezeichneten Figuren aus dem Gedächtnis
Trail Making Test A	Verbinden von Zahlen in numerischer Reihenfolge mit einem Stift auf Papier (Höchstens 3 Minuten)
Trail Making Test B	Verbinden von Zahlen und Buchstaben abwechselnd in numerischer und alphabetischer Reihenfolge mit einem Stift auf Papier (Von 1 nach A, nach 2, nach B und so weiter) (Höchstens 5 Minuten)
Phonematische Flüssigkeit S-Wörter	Aufzählen möglichst vieler Wörter, die mit dem Buchstaben „S“ beginnen, in 60 Sekunden

31-33

TAP-Testbatterie

Die TAP untersucht verschiedene Bereiche der Aufmerksamkeit. ^{34,36,38} Es wurden die Untertests Alertness, geteilte Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und anhaltende Aufmerksamkeit am Computer durchgeführt:

Test	Aufgabe
Alertness (Dauer: ungefähr 5 Minuten)	Teilaufgabe A Der Patient muss bei Erscheinen eines Kreuzes auf dem Bildschirm eine Taste drücken. Teilaufgabe B Es werden Warntöne eingespielt. Der Patient muss reagieren, wenn auf einen Warnton das Erscheinen eines Kreuzes auf dem Bildschirm folgt. Die Teilaufgaben wurden in der Reihenfolge ABBA durchgeführt.
Arbeitsgedächtnis (Dauer: ungefähr 5 Minuten)	Eine Abfolge von Zahlen wird auf dem Bildschirm gezeigt. Der Patient muss reagieren, wenn eine Zahl der vorletzten Zahl gleicht, die zu dem Zeitpunkt jedoch nicht mehr sichtbar ist und erinnert werden muss.
Geteilte Aufmerksamkeit (Dauer: ungefähr 5 Minuten)	Der Patient erhält zeitgleich einen visuellen Reiz, in Form von Kreuzen auf dem Bildschirm, und einen akustischen Reiz, in Form von tiefen und hohen Tönen. Eine Reaktion ist gefordert, wenn entweder die Kreuze auf dem Bildschirm ein Quadrat bilden oder wenn zweimal aufeinander der gleiche Ton folgt.
Daueraufmerksamkeit (Dauer: ungefähr 15 Minuten)	Eine Abfolge von Figuren unterschiedlicher Form, Farbe und Füllung wird auf dem Bildschirm gezeigt. Der Test besteht aus verschiedenen Aufgabenteilen. Je nach Aufgabenteil ist eine Reaktion gefordert, wenn sich aufeinanderfolgende Figuren in ihrer Form gleichen oder in Farbe und zusätzlich Form gleichen.

34,36,38

Es wurden bei allen Tests sowohl die richtigen Reaktionen, als auch die falsch positiven Reaktionen aufgezeichnet.

Neuropsychologische Datenerfassung

Die Testergebnisse beider Testbatterien wurden per Software mit einer standardisierten Stichprobe verglichen und in sogenannte z-Werte umgewandelt. Die z-Werte geben die Relation eines Testergebnisses im Vergleich zur standardisierten Stichprobe und damit korrigiert für Alter, Geschlecht und Bildungsstand an. ^{33,36,38}

3.3 Kohortencharakterisierung

Des Weiteren wurden die Krankheitsaktivität und die Dauer der Erkrankung zum Zeitpunkt der Messungen anamnestisch und diagnostisch eruiert und nachträglich zu den Testergebnissen in Relation gesetzt.

Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität wurde der EULAR (European League Against Rheumatism) Sjögren's Disease Activity Index (ESSDAI), ein international anerkanntes validiertes Testverfahren, genutzt. Beim ESSDAI werden folgende Parameter mit einbezogen: B-Symptomatik (Temperatur, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme), Lymphadenopathie, Drüsenschwellungen, Osteoarthritis, Vaskulitis, Pulmonale Beschwerden, Niereneinschränkungen, Myositis, Beteiligung des zentralen oder peripheren Nervensystems, Autoimmune Neutropenie,

Thrombozytopenie und Anämie, sowie Veränderungen im Komplementsystem, der Anzahl der Gammaglobuline, des IgG oder der Kryoglobuline.³⁹

3.4 Statistische Analyse

Es erfolgte die Einteilung der Patienten in 3 Gruppen: normale kognitive Leistung, milde Beeinträchtigung der Kognition und schwere Beeinträchtigung der Kognition. Es wurde festgelegt, dass eine Abweichung von $\leq -1,5$ bis $> -2,5$ Standardabweichungen für milde kognitive Einschränkungen und eine Abweichung von $\leq -2,5$ Standardabweichungen für eine schwere Einschränkung im jeweiligen Test sprechen. Eine insgesamt milde kognitive Einschränkung ergab sich aus milden Funktionseinschränkungen in mindestens 3 Tests. Eine schwere kognitive Einschränkung ergab sich aus Funktionseinschränkungen in mindestens 2 Tests, von denen bei mindestens einem Test eine schwere Einschränkung vorliegen musste.

Des Weiteren wurde überprüft, welche der Tests in der Patientengruppe im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant verändert waren. Dazu wurde die Normalverteilung mittels Shapiro Wilk Test analysiert. Anschließend wurde bei parametrischen Daten der one sample t-test und bei nicht parametrischen Daten der Wilcoxon Test durchgeführt. Fehlende Werte wurden deskriptiv behandelt. Anschließend wurden nicht parametrische Daten mittels Kruskal Wallis Test auf Korrelationen überprüft und eine Störfaktoranalyse mittels Chi Quadrat Test durchgeführt. Die Statistische Analyse erfolgte mittels SPSS V24 (IBM, USA 2017).

4. Diskussion

4.1 Signifikante kognitive Defizite

Insgesamt fanden sich kognitive Defizite bei 55% der Patienten mit Neuro-Sjögren, wobei diese in 17% schwer und in 38% leicht ausgeprägt waren.

Betrachtet man die Testbatterien einzeln, erreichten Patienten mit Neuro-Sjögren in der CERAD-Plus-Testbatterie in den Subtests, die das verbale Gedächtnis, das Arbeitsgedächtnis, exekutive Funktionen sowie semantische und phonematische Sprachkompetenz prüften (Semantic Fluency, Wordlist learning, Wordlist learning recall, Wordlist learning recognition, Phonemic Fluency) signifikant schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur Standardprobe.

Die Auswertung der TAP zeigte bei der Alertness, geteilten Aufmerksamkeit und beim Arbeitsgedächtnis signifikante Defizite bei Patienten mit Neuro-Sjögren. Allein beim

Subtest zur Daueraufmerksamkeit fanden sich keine signifikant schlechteren Ergebnisse im Vergleich zur Standardprobe. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass nur 72% der Patienten diesen Test erfolgreich bis zum Ende durchführen konnten, wohingegen diese Quote bei den anderen Subtests zwischen 94% und 100% lag.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse signifikante kognitive Defizite in verbalem Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, exekutiven Funktionen, semantischer und phonematischer Sprachkompetenz und im Bereich der Aufmerksamkeit bei Patienten mit Sjögren Syndrom. Die Defizite in auffällig vielen Testungen der Aufmerksamkeit deuten dabei auf einen Schwerpunkt der kognitiven Beeinträchtigung in diesem Bereich hin.

Zu Beginn der vorliegenden Studie existierten bereits andere Forschungsergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Sjögren Syndrom. Es fand ein Vergleich mit 16 anderen publizierten Studien statt, in denen überwiegend rheumatologische Kohorten eingeschlossen wurden. In allen Studien wurden verschiedenste Testbatterien, jedoch in keiner die CERAD-Plus-Testbatterie oder der TAP, zur Prüfung der Kognition verwendet. ^{12,14,17-19,21-29,40,41}

In diesen vorherigen Studien lag der Anteil der Patienten mit Sjögren Syndrom mit Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung zwischen 30% und 79%. ^{21,26} Es wurden vor allem Defizite in exekutiven Funktionen, verbalem Gedächtnis, Sprachkompetenz, Aufmerksamkeit, Kurz- und Langzeitgedächtnis, psychomotorischer Geschwindigkeit und visuell-räumlichen Funktionen nachgewiesen, was bis auf die visuell-räumlichen Funktionen und der psychomotorischen Geschwindigkeit mit den Testergebnissen der vorliegenden Studie zu vereinbaren ist. ^{14,17-22,24-29,41} Ein direkter Vergleich ist jedoch aufgrund unterschiedlicher angewandter Testbatterien nicht möglich.

4.2 Methodische Stärken der aktuellen Studie

Neben der erstmaligen Untersuchung einer neurologischen Kohorte, ist eine weitere Stärke der hier vorliegenden Arbeit, dass mit 64 Patienten bei einer Prävalenz des Sjögren Syndroms von 0,03-0,4% eine außergewöhnlich große Kohorte getestet wurde. Im Vergleich dazu lag die Patientenanzahl in anderen Studien zwischen 10 und 120 und im Mittel bei 35. ^{12,14,17-19,21-26,28,29,40-42}

Ein zusätzlicher Vorteil der durchgeführten Studie ist, dass die aktuellsten Kriterien für die Diagnose des Sjögren Syndroms angewandt wurden. ¹⁶ Ältere Studien zu kognitiver Einschränkung bei Patienten mit Sjögren Syndrom beziehen sich noch auf bereits überarbeitete Klassifikationskriterien, wobei meistens die European-American

Consensus Group Criteria for Classification of pSS (primary Sjögren's Syndrome) aus dem Jahr 2002 genutzt wurden. ^{17,18,20,21,23,24,26,28,29,40,41}

Die aktuellen Kriterien wurden von einer gemeinsamen Arbeitsgruppe des American College of Rheumatology und der European League Against Rheumatism erstellt, was einen großen Vorteil bei der internationalen Vergleichbarkeit von Studienergebnissen bringt.

Zudem wurde in keiner anderen Studie die Aufmerksamkeit so detailliert untersucht, wie es in dieser Studie der Fall war.

Die Akzentuierung des Aufmerksamkeitsdefizites bei Patienten mit Sjögren Syndrom ist eine wichtige neue Erkenntnis. Die Patienten erzielten in verschiedenen Bereichen der Aufmerksamkeit signifikant schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur Standardprobe.

Aufmerksamkeit ist eine Grundvoraussetzung für kognitive Prozesse und steht mit vielen anderen kognitiven Bereichen in enger Verbindung. ^{34,43} Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit führen zu erheblichen Einschränkungen der Funktionalität im täglichen Leben und prädisponieren für neuropsychiatrische Störungen. ³⁰

4.3 Geschlechterverteilung

Die Anzahl an männlichen Patienten in der vorliegenden Studie lag bei 32% im Gegensatz zu höchstens 16% bei den verglichenen Studien. Insgesamt schlossen nur 6 der 16 Studien überhaupt Männer ein. ^{12,14,17-19,21-26,28,29,40-42} In der Literatur wird beim Sjögren Syndrom von einem Geschlechterverhältnis von 1:9 bis 1:19 von Männern zu Frauen ausgegangen. ²⁻⁴

Eine mögliche Erklärung für diese starke Differenz ist, dass bei den vorherigen Studien vor allem internistische Kohorten mit vorwiegend rheumatologischer Symptomatik untersucht wurden. Der Anteil von Männern zeigte sich bisher in Neuro-Sjögren-Kohorten höher als bei anderen Manifestationsformen des Sjögren Syndroms. ⁶ Auch die Daten der französischen Assessment of Systemic Signs and Evolution in Sjögren's syndrome (ASSESS)-Kohorte ergaben eine Differenz des Geschlechterverhältnisses bei Sjögren Patienten mit und ohne neurologische Beteiligung. Bei Patienten ohne neurologische Beteiligung lag der Anteil der Frauen bei 94% und bei Patienten mit neurologischer Beteiligung bei 88%. ⁴⁴

4.4 Einflussfaktoren auf die kognitive Testung

Störfaktoren

Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob die kognitiven Defizite, die mit dem Sjögren Syndrom assoziiert sind, auf direkte Beeinflussung durch die Erkrankung oder aber auf Störfaktoren wie chronische Schmerzen, Xerostomie, Xerophthalmie, Depression, Fatigue oder hormonelle und metabolische Störungen zurückzuführen sind, die die kognitive Leistung beeinträchtigen könnten.

In der Vergangenheit wurde ein Einfluss von Depression, Schmerzen und Fatigue auf kognitive Leistungen im Rahmen des Sjögren Syndroms vermutet und in Studien nachgewiesen. ^{17,25,26,29,41}

Diese Einschränkungen sind ein verbreitetes Problem in der klinischen Forschung, besonders bei Studien zur Kognition.

In der vorliegenden Arbeit wurden neuropathische Schmerzen und Schmerzmedikation, sowie die Hospitalisierung auf Korrelationen mit den Testergebnissen untersucht. Es ergab sich hierbei jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss der getesteten Faktoren auf das Ergebnis der kognitiven Testung.

Krankheitsaktivität und Krankheitsdauer

Die Krankheitsaktivität bei den Patienten mit Sjögren Syndrom wurde mittels des EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI) ermittelt und mit Ergebnissen der kognitiven Testung verglichen. Die Analyse des ESSDAI in Bezug auf die Testergebnisse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten. Hier gibt es eine Diskrepanz zu den Ergebnissen einer Studie von Tezcan et al., die ebenfalls den Einfluss von Krankheitsaktivität auf die kognitiven Fähigkeiten untersuchten, jedoch keinen Zusammenhang fanden. ²¹

Die Krankheitsdauer hatte in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse.

Auch in anderen Studien wurde der Einfluss der Krankheitsdauer auf die kognitive Leistungsfähigkeit untersucht. Die Ergebnisse sind hier uneinheitlich. Martinez et al gaben eine Zunahme der Defizite bei der motorischen Geschwindigkeit, für visuell-räumlichen Fähigkeiten und bei Exekutivfunktionen im Verlauf der Erkrankung an. ²² Yoshikawa et al. berichteten über Demenz im Rahmen des Sjögren Syndroms und

fanden heraus, dass in einer Verlaufsuntersuchung nach etwa 2 Jahren die Patienten mit Sjögren Syndrom eine signifikant stärkere Verschlechterung der kognitiven Leistung aufzeigten als Patienten ohne Sjögren Syndrom.⁴⁵ Tezcan et al und Blanc et al. fanden keine Korrelationen zwischen Krankheitsdauer und dem Grad der kognitiven Einschränkungen.^{18,21}

4.5 Bildgebende Diagnostik

Die Pathophysiologie des Sjögren Syndroms ist bislang weitestgehend ungeklärt. Es werden jedoch unter anderem vaskulär und antikörpervermittelte pathophysiologische Mechanismen diskutiert.^{2,7,10,23,28}

Nicht nur die Untersuchung biochemischer Prozesse, sondern auch radiologische Bildgebung könnte bei der Erforschung der Pathophysiologie des Sjögren Syndroms insbesondere des Neuro-Sjögrens neue Hinweise geben.

In der hier vorliegenden Studie wurde keine systematische MRT-Untersuchung durchgeführt. Allerdings wurde bei 26 Patienten im Rahmen von Routine-Diagnostik eine MRT veranlasst. Hier zeigten sich bei nur 6 Patienten T2-Hyperintensitäten, die eine mikroangiopathische Störung in subkortikalen frontoparietalen Regionen vermuten lassen. Jedoch ist diese Zahl der Untersuchungen zu gering, um eine repräsentative Aussage treffen zu können.

In vorherigen neuropsychologischen Studien bei Patienten mit Sjögren Syndrom wurde ebenfalls bildgebende Diagnostik durchgeführt. Die Ergebnisse sind hier uneinheitlich. In manchen Studien wurden in der MRT keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu Kontrollgruppen oder nur unspezifische, punktuelle Veränderungen der weißen Substanz gefunden.^{14,28} Andere Studien fanden beispielsweise ein verringertes Volumen des Hippocampus,²³ ein verringertes Volumen des Ventrikelsystems,¹⁹ supra- und infratentorielle Hyperintensitäten²⁷ sowie in der diffusionsgewichteten MRT Veränderungen in der weißen Substanz des inferioren Frontallappens.⁴¹ Teilweise gab es Korrelationen zwischen kognitiven Defiziten und Veränderungen in der MRT.^{18,19,41} Möglicherweise ist die MRT nicht ausreichend sensitiv für die Läsionen, die beim Sjögren Syndrom auftreten.^{18,28}

Belin et al. fanden in der SPECT (single photon emission computed tomography) Hypoperfusionen im frontalen Kortex, im Striatum und im Temporallappen. Diese schienen mit kognitiven Defiziten zu korrelieren.²⁷ Le Guern et al. zeigten ebenfalls in der SPECT bei 10 von 10 untersuchten Patienten hypoperfundierte Hirnregionen, vor allem im Frontal-, Parietal und Temporallappen. Der Unterschied zur gesunden

Kontrollgruppe war signifikant und es gab ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Auffälligkeiten in der SPECT und kognitiven Defiziten.²⁸

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden Prävalenz und Charakter kognitiver Defizite bei Patienten mit Sjögren Syndrom und zusätzlich neuronaler Beteiligung untersucht. Hintergrund ist hierbei, dass bisherige Untersuchungen zwar kognitive Defizite bei Sjögren Patienten internistischer Kohorten zeigen konnten, aber zum einen die Testung der für den Alltag wichtigen Aufmerksamkeitsfunktionen nicht im Vordergrund standen und dass eine Untersuchung von neurologischen Kohorten bislang nicht erfolgt ist. Eine Erkennung assoziierter kognitiver Defizite ist für betroffene Patienten aufgrund der enormen Einschränkung der Lebensqualität essenziell.

In die Studie wurden 64 Patienten mit Sjögren Syndrom und neurologischer Begleitmanifestation eingeschlossen.

Insgesamt fanden sich kognitive Defizite bei 55% der Patienten mit Neuro-Sjögren. Diese waren in 17% schwer und in 38% leicht ausgeprägt. Auffällig war eine Akzentuierung der Defizite in den Aufmerksamkeitstests.

6. Ausblick

In der durchgeführten Studie konnte der hohe Stellenwert von neurologischen Manifestationen im Rahmen des Sjögren Syndroms gezeigt werden. Oft wird die Entität des Neuro-Sjögren unterschätzt und neurologische Defizite werden nicht adäquat diagnostiziert.

Bis jetzt wurde noch kein eindeutiges radiologisches oder biochemisches Korrelat zu kognitiven Beeinträchtigungen im Verlauf des Sjögren Syndroms gefunden. Auch in der vorliegenden Studie zeigten lediglich 6 von 26 Patienten, bei denen eine MRT durchgeführt wurde, Veränderungen, die als mikroangiopathisch gewertet werden könnten. Ein Ziel zukünftiger Studien könnte die systematische Durchführung radiologischer Bildgebung bei Patienten mit Neuro-Sjögren und die Untersuchung von zerebralen Störungen sein.



Mit wachsender Kenntnis des Charakters neurologischer Defizite bei Patienten mit Sjögren Syndrom können diese in Zukunft im Klinikalltag früher erkannt und weiter untersucht werden. Ein besseres Verständnis der Erkrankung ermöglicht letztendlich die Entwicklung von Therapiemöglichkeiten und eine Verbesserung von Behandlung,

Lena Jacobsen

Prognose und Lebensqualität der betroffenen Patienten. Weitere Studien an neurologischen Sjögren Kohorten sind daher wünschenswert.

RESEARCH ARTICLE

Cognitive impairment in patients with Neuro-Sjögren

Tabea Seeliger^{1,a} , Lena Jacobsen^{1,a}, Merle Hendel¹, Lena Bönig¹, Nils K. Kristian Prenzler², Thea Thiele³, Diana Ernst³, Torsten Witte³, Martin Stangel¹, Bruno Kopp^{1,a} & Thomas Skripuletz^{1,a} 

¹Department of Neurology, Hanover Medical School, Hanover, Germany

²Department of Otolaryngology, Hanover Medical School, Hanover, Germany

³Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Hanover Medical School, Hanover, Germany

Correspondence

Thomas Skripuletz, Department of Neurology, Hanover Medical School, Hanover, Germany. Tel: +49 511 532 3816; Fax: +49 511 532 3115; E-mail: skripuletz.thomas@MH-hannover.de

Funding Information

This research received no external funding.

Received: 4 March 2020; Revised: 7 May 2020; Accepted: 11 June 2020

Annals of Clinical and Translational Neurology 2020; 7(8): 1352–1359

doi: 10.1002/acn3.51123

^aEqual contribution.

Abstract

Objective: Extraglandular neurological manifestations of Sjögren's syndrome are increasingly recognized, defining the disease entity of Neuro-Sjögren. Neuropsychological assessment of patients with Sjögren's syndrome has hitherto been performed on predominantly rheumatological cohorts. These studies revealed a wide variety of prevalence rates for cognitive impairment (22–80%), while variable cut-off criteria for detection of cognitive impairment were applied. Attentional functions have not yet been thoroughly investigated in these patients, although they clearly represent relevant aspects of cognitive functioning in daily life. **Methods:** We therefore conducted extensive neuropsychological assessment based on two neuropsychological test batteries [i.e., the extended German version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-PLUS), and the test battery for attentional performance (TAP) as a well-established assessment of attentional functions in the German-speaking part of Europe]. **Results:** Sixty-four patients with Neuro-Sjögren, who were treated at our university hospital between December 2016 and January 2019, were included. Evidence for the presence of cognitive impairment was found in 55% of patients with Neuro-Sjögren. The degree of cognitive impairment ranged from mild (38%) to severe (17%). Attentional and mnemonic subtests showed pronounced cognitive impairment in patients with Neuro-Sjögren. **Interpretation:** Our results suggest that a substantial proportion of patients with Neuro-Sjögren suffer from cognitive impairment, putatively as a corollary of attentional deficits, which might exert adverse effects on occupational abilities, other cognitive functions, and social role functioning.

Introduction

Sjögren's syndrome is an autoimmune disease with lymphocytic infiltration and consecutive inflammatory destruction of salivary and lacrimal glands causing the typical sicca symptoms in eyes and mouth.^{1,2} Extraglandular neurological manifestations of Sjögren's syndrome are increasingly recognized, forming the entity of Neuro-Sjögren.^{3–7} While peripheral neuropathy and cranial nerve affection^{4,5} are the most prevalent neurological symptoms of Sjögren's syndrome with rates of up to 60%, there have been several studies suggesting the involvement of the central nervous system through spinal cord involvement,

headache,⁸ and cognitive dysfunction.^{9–12} Neuropsychological testing in patients with Sjögren's syndrome has hitherto been performed on mostly rheumatological cohorts with the typical female preponderance.¹³ Furthermore, investigation of attentional function has not yet been thoroughly analyzed in patients with Sjögren's syndrome, although it represents one of the most relevant aspects of cognitive functionality in daily life and its impairment leads to disposition of neuropsychiatric comorbidity.¹⁴ We therefore conducted this study to determine the prevalence and character of cognitive dysfunction and attention in patients with Neuro-Sjögren in accordance with the current classification criteria for Sjögren's syndrome.¹⁵

Methods

Patient selection

Patients were recruited from inpatients of the neurological department of the Hanover Medical School, who were treated between December 2016 and January 2019. Inclusion was obtained if patients fulfilled the current classification criteria for Sjögren's syndrome according to the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatology¹⁵ and if neuropathy was clinically and electrophysiologically and/or histopathologically (in the sense of a proven small fiber neuropathy) evident. For adequate diagnostics, Anti-SSA(Ro)- and Anti-SSB(La)-antibody testing as well as a minor salivary gland biopsy were performed. Objective xerophthalmia and xerostomia were assessed via Schirmer test (lacrimal fluid < 5 mm/5 min in at least one eye) and Saxon test (saliva production of <3.5 g/2 min). Exclusion criteria were diminished speech comprehension, remarkable vision or hearing loss, and relevant functional deficits in the upper limb movement, as those represented crucial skills for valid neuropsychological testing. Patients with major depression or other psychiatric disorder, prior learning disorder, multiple sclerosis, alcohol abuse, carcinoma, hypothyroidism, and vitamin B12 deficiency were also not tested. Seven patients suffered from hypothyroidism but were substituted to a euthyroid metabolic status at the time of testing. Four patients were previously diagnosed with vitamin B12 deficiency but were adequately substituted at the time of testing.

Neuropsychological testing

Neuropsychological testing was performed by the "Consortium in order to establish a registry for Alzheimer's

Disease" (CERAD-PLUS)¹⁶ and the "Test battery for attentional performance" (TAP).¹⁷ We followed a fully standardized approach in which the patients attended the established neuropsychological tests and their performance was compared to large samples of normative data. Therefore, a control group was not included. The subtest results were collected as z-values, respectively, in relation to a previously established large-sized norm sample and therefore corrected for age, gender, and education. The time of scholar education was therefore inquired, independent of attended school modality.

The CERAD-Plus test and the TAP test were both selected because large standardization data sets are available (see the sample size information in Table 3). As a result, patient's performance can be expressed in z scores ($M = 0$, $SD = 1$). Z scores below 0 indicate that the group's performance is impaired compared to that of the respective age-, education-, and gender-matched large-sized standardization control sample.

"Consortium in order to establish a registry for Alzheimer's Disease" (CERAD-PLUS)

The CERAD-PLUS is an established cognitive test battery originally developed as a screening for Alzheimer's disease and designed to test executive functions, visuospatial understanding, language, and memory function through 12 subtests.^{16,18,19} Table 1 displays a short description of the applied subtests following our previously published methodology.²⁰

"Test battery for attentional performance" (TAP)

Four subtests of the TAP were used to assess attentional performance.^{21,22}

Table 1. Short description of the applied CERAD-PLUS subtests.

CERAD-PLUS subtest	Subtest task
Semantic fluency	Number of listed animals in 60 sec
Boston naming test	Number of correctly labeled items (e.g., a house, a camel, a volcano, a tree) (out of 15)
Wordlist learning	Immediate reproduction of 10 previously provided terms (threefold repetition)
Wordlist learning recall	Delayed reproduction of the 10 previously provided terms after completing an interim task
Wordlist learning intrusions	Number of falsely reproduced terms on Wordlist learning and Wordlist learning recall
Wordlist learning recognition	Identification of the previously provided terms among 10 distractor words
Figures drawing	Reproduction of provided figures (including a circle, a cube, a rhombus, and a configuration of rectangles) next to the original
Phonemic fluency	Number of listed words starting with the letter "S" in 60s
Figures recall	Delayed reproduction of the previously provided figures (including a circle, a cube, a rhombus, and a configuration of rectangles) after an interim task
Trail making test A	Connection of distributed numbers in numerical order (measured in seconds)
Trail making test B	Interchanging connection of numbers and letters in numerical and alphabetical order (from 1 to A to 2 to B etc.) (measured in seconds)

Alertness

This subtest measured the participants' simple reaction time. Visual stimuli (a cross appearing on a monitor) were presented either alone (condition A = visual stimulus) or preceded by a warning sound (condition B = visual stimulus with a warning sound). Stimuli were presented in a fully automated ABBA blocked trials pattern. Intervals between warning sound (if provided) and visual stimulus were randomly chosen. Twenty visual stimuli were presented to the participants (test duration approximately 5 min).

Divided attention

In this dual task, participants had to simultaneously observe visual and auditory distractor stimuli and were asked to identify two previously specified stimuli: 1. (visual) a square, which was formed by smaller crosses and 2. (auditory) a tone repetition in a series of alternating high and low pitched tones. In total, 100 visual and 200 auditory stimuli were presented (test duration approximately 5 min).

Working memory

Testing working memory required a constant flow of information through participants' short-term memory. This was achieved by a continuously presented sequence of numbers with numbers appearing one at a time. The participants had to recognize when a number equaled the penultimate (which was no longer visible and therefore had to be kept in mind). About 100 numbers were provided, while 15 represented a relevant stimulus (test duration approximately 5 min).

Sustained attention

Sustained attention was tested through visual presentation of a sequence of colored shapes. Participants had to recognize whether two consecutively presented figures matched in shape or color. About 450 stimuli were presented with 54 stimuli representing a relevant stimulus (test duration 15 min).

For the subtests of divided attention, working memory, and sustained attention, the number of false positive errors was protocolled.

Data analysis and interpretation

All data were processed as *z*-values through comparison to a standard sample and were therefore corrected for age, education, and gender. Subtest results ≤ -1.5

standard deviation (SD) and > -2.5 SD were classified as mild impairment and results ≤ -2.5 SD as severe impairment. Overall cognitive impairment was diagnosed if ≥ 3 subtest results showed mild reduction of cognitive function or if ≥ 2 subtests showed reduction of cognitive function with at least one of them severe. The degree of overall cognitive impairment was then classified in the following manner:

Severe overall impairment: reduction of cognitive function in ≥ 2 tests with at least one of them severe.

Mild overall impairment: mild reduction of cognitive function in ≥ 3 tests.

Statistical analysis and data collection

Statistical data analysis was obtained using SPSS V24 (IBM, USA 2017). Testing for normal distribution was performed by Shapiro–Wilk. Parametric data were tested using one sample *t*-tests, and nonparametric data were analyzed by Wilcoxon tests. Correlation analysis for nonparametrical, ordinal data was performed via Kruskal–Wallis test. The confounding factor analysis was performed via Chi-square test. Data were collected and documented anonymously. Missing values were descriptively handled.

Ethical approval

Approval of the study by the local ethics committee of the Hanover Medical School was obtained (No. 8270_BO_S_2019). All patients provided their informed consent.

Results

Patient's characteristics

Sixty-four patients were included in the analysis, who fulfilled the current classification criteria for Sjögren's syndrome and showed electrophysiological and/or histopathological evidence of neuropathy and/or were diagnosed with myelitis. 45/64 patients were hospitalized during testing. Hospital admission was due to routine diagnostics and/or therapy of chronic symptoms without acute deterioration in 40/45 patients. 5/45 were hospitalized for evaluation of acute symptom onset. Baseline characteristics are fully displayed in Table 2. Patients showed a median age at the time of testing of 59 years (range 32–84 years) and 63% were female. Objective xerophthalmia was found in 55 patients (86%) and objective xerostomia in 30 patients (47%). Forty-eight patients showed a definite histopathologic sialadenitis of either grade 3 (1 focus of a lymphocytic infiltration per 4 mm

of salivary tissue) or grade 4 (>1 focus of a lymphocytic infiltration per 4 mm of salivary tissue) according to Chisholm and Mason.²³ Twenty-eight patients (44%) were seropositive for anti-SSA(Ro) antibodies and six patients (9%) for anti-SSB(La) antibodies. Determination of the classification criteria score¹⁵ via summation of applicable items for every patient [evident xerostomia (1 point), xerophthalmia (1 point), definite sialadenitis (3 points), and/ or anti-SSA(Ro) antibody-positivity (3 points)] lead to a mean score of 4.9 points. Neurological manifestation presented as affection of the peripheral nervous system in 60/64 patients and as inflammatory myelitis in 6/64 patients (aquaporin-4-antibody positive in 2/6), while both entities overlapped in two of those patients. Twenty-eight patients showed a primarily demyelinating neuropathy, while in nine, a primarily axonal neuropathy was found. Sixteen patients suffered from a mixed axonal and demyelinating neuropathy. In seven patients, biopsy revealed a small fiber neuropathy. Painful sensory neuropathy was evident in 35/64 patients. Pain-related medications were taken by 17/64 patients (gabapentin in six cases, pregabalin in eight cases, amitriptyline in one case, and opioids in two cases). Even if this was no explicit focus of this investigation, 26/64 patients had undergone magnetic resonance imaging (MRI) of the brain during routine diagnostics. 6/26 patients with available cerebral MRI showed T2-hyperintensities indicating a microangiopathic pattern in frontoparietal subcortical regions. The other 20 brain MRIs did not reveal a pathology.

Cognitive impairment

Data analysis revealed cognitive impairment in 35/64 patients (55%). The degree of cognitive impairment was severe in 11/64 patients (17%) and mild in 24/64 patients

Table 2. Baseline parameters of included patients.

<i>n</i> (total)	64		
Female gender	40 (63%)		
Objective xerophthalmia, <i>n</i> (%)	55 (86%)		
Objective xerostomia, <i>n</i> (%)	30 (47%)		
Anti-SSA(Ro) antibodies positive, <i>n</i> (%)	28 (44%)		
Anti-SSB(La) antibodies positive, <i>n</i> (%)	6 (9%)		
Minor salivary gland biopsy positive, <i>n</i> (%)	48 (75%)		
Diagnostic score, mean	4.9		
	All	Female	Male
Age [in years] at time of testing, median (range)	59 (32–84)	54 (33–84)	70 (50–83)
Years of education, median (range)	13 (8–18)	13 (8–18)	12 (8–17)

(38%) (Figure 1). The majority of the TAP subtests and additionally the CERAD-PLUS subtests of Semantic Fluency, Wordlist Learning, Wordlist Learning Recall, and Wordlist Learning Recognition showed significant cognitive impairment in patients with Neuro-Sjögren (Table 3). As there were some missing values due to apparent loop holes in standardization values, technical issues, or due to patients unable to complete the given task, tests were always interpreted in relation to the number of completed tests (detailed in Table 3). The TAP subtest of sustained attention provided the most missing values as the software often did not provide standardized values. Additionally, the TAP subtest of sustained attention was most difficult for patients to perform, resulting in 46/64 complete subtest results (72%), while the remaining TAP subtests were completed by 60–64/64 patients (94–100%).

Disease activity was investigated via the EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI) and showed a significant correlation with the presentation of cognitive impairment ($P = 0.0149$). However, disease duration did not correlate with the presentation of cognitive impairment ($P = 0.3492$). The analysis is illustrated in Figure 2.

Potential confounding factors

Potential confounding factors were analyzed. As shown in Table 4, neuropathic pain, pain-related medication, and

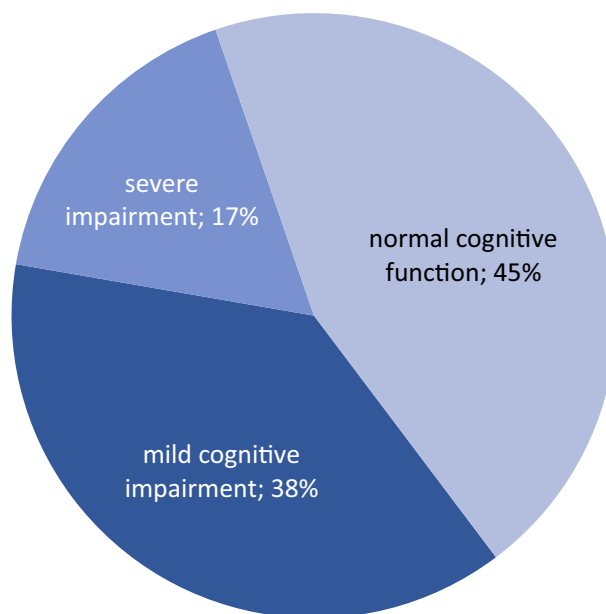


Figure 1. Severity of cognitive impairment in patients with Neuro-Sjögren.

Table 3. Subtest results. Green highlighting indicates significantly reduced performance compared to the norm sample.

	Size of standardization sample	Number of valid results	Median	SD	P-value
CERAD-PLUS subtests					
Semantic fluency	1100 [#]	63 (98%)	-0.48	1.13	0.001
Boston naming test	1100 [#]	63 (98%)	0.39	0.98	0.113 ²
Wordlist learning	1100 [#]	63 (98%)	-0.64	1.33	0.000
Wordlist learning recall	1100 [#]	63 (98%)	-0.51	1.00	0.001 ¹
Wordlist learning intrusions	1100 [#]	63 (98%)	0.33	1.06	0.470 ²
Wordlist learning recognition	1100 [#]	63 (98%)	-0.50	0.96	0.000
Figures drawing	1100 [#]	63 (98%)	0.52	1.05	0.349 ²
Figures recall	1100 [#]	63 (98%)	-0.27	1.26	0.609 ²
Phonemic fluency	604 [#]	63 (98%)	-0.22	1.02	0.002
Trail making test A	604 [#]	63 (98%)	0.04	1.39	0.569 ¹
Trail making test B	604 [#]	59 (92%)	-0.14	1.49	0.735 ¹
TAP subtests					
Alertness without warning sound (reaction time)	604 [#]	64 (100%)	-0.99	1.01	0.000 ¹
Alertness with warning sound (reaction time)	604 [#]	64 (100%)	-0.92	0.95	0.000 ¹
Divided attention false positive (errors, N)	808 [#]	63 (98%)	-0.71	1.01	0.000 ¹
Working memory false positive (errors, N)	322 [#]	60 (94%)	-0.31	0.96	0.001 ¹
Sustained attention total false positive (errors, N)	188 [#]	46 (72%)	0.41	1.21	0.046 ²

References: [#]<https://www.memoryclinic.ch/de/main-navigation/neuropsychologen/cerad-plus/auswertungprogramme/cerad-plus-online/>. ^{##}https://www.psytest.net/index.php?page=normierung&hl=de_DE

¹Analysis via two-sided *t*-test.

²Analysis via Wilcoxon test.

hospitalization did not significantly confound the presence of cognitive impairment.

Discussion

Cognitive impairment in patients with Neuro-Sjögren

Our data show cognitive impairment (norm sample corrected) for 55% of patients with Neuro-Sjögren independent of subjective complaints. The severity ranged from severe in 17% to mild in 38% of patients.

This is a high rate of cognitive dysfunction, but is also generally in accordance with rates previously reported for patients with Sjögren's syndrome without neurological focus (ranging from 22 to 80%).^{24,25} For patients with certain additional conditions – for example, small fiber neuropathy with chronic pain syndrome – even higher rates have been proposed.²⁶ However, most of the previous studies investigated small cohorts with sizes between 10 and 39.^{9,11–13,24,25,27–29} Our cohort included 64 patients, which is a comparatively large number for a rare disease. More importantly, the threshold definition of cognitive impairment was often lower in comparison to our applied definition, which results in a more robust testing on our part, antagonizing overestimation.¹⁰ Finally, in-between-study-comparability is diminished, as the applied methodology shows a wide variety. Especially,

extensive attentional performance testing has not yet been performed as extensively as in our study, with different subtests for alertness, divided attention, working memory, and sustained attention.

Interestingly, attentional impairment was evident on almost all TAP subtests, although attentional functions have not yet been described as predominantly reduced. This effect is probably a result of the applied extensive testing in our study and shows that potential attentional performance deficits in patients with Sjögren's syndrome have hitherto been underestimated. Previously described deficits included mainly memory functions^{30,31} or visuospatial/executive functions,²⁹ which were also significantly impaired in our cohort (Semantic and Phonemic Fluency and Wordlist Learning Subtests).

Gender distribution

There was a comparatively high number of male participants (37.5%) in our cohort, although Sjögren's syndrome patients are established to show a female preponderance. This, however, aligns with our previously published cohort of patients with Sjögren's syndrome and severe neuropathy with a 1:1 female/male ratio. The high fraction of male patients further supports the hypothesis that Neuro-Sjögren patients present with distinct features in comparison to predominantly rheumatological cohorts of patients with Sjögren's syndrome.³

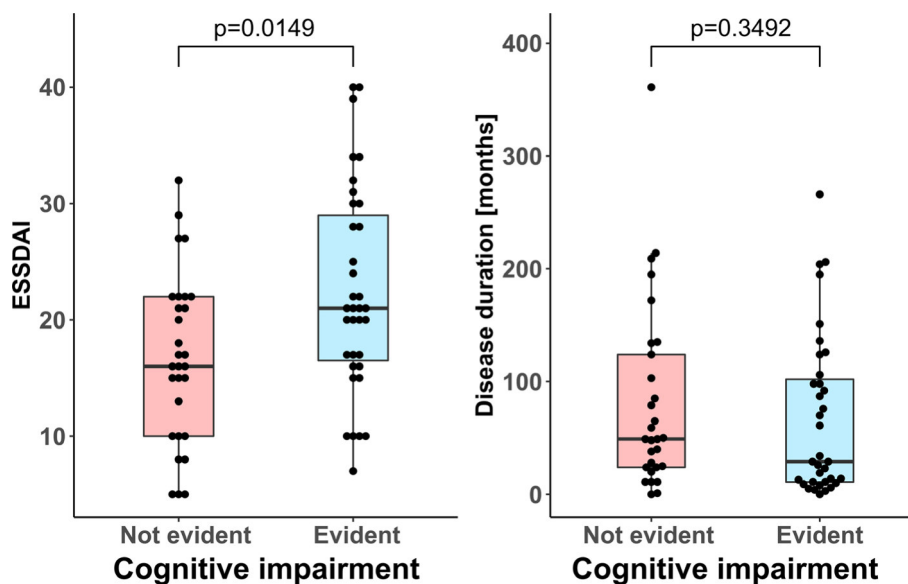


Figure 2. Correlation between disease activity, disease duration, and presentation of cognitive impairment (via Kruskal–Wallis test).

Table 4. Subgroup analysis comparing cognitive impairment in accordance with potential confounding factors.

Potential confounder	Cognitive impairment evident	Cognitive impairment not evident	P-value
Neuropathic pain	16/35 (46%)	19/35 (54%)	0.1131
No neuropathic pain	19/29 (66%)	10/29 (34%)	
Pain-related medication	9/17 (53%)	8/17 (47%)	0.8660
No pain-related medication	26/47 (55%)	21/47 (44%)	
Hospitalization	28/45 (62%)	17/45 (38%)	0.0623
No hospitalization	7/19 (37%)	12/19 (63%)	
Admission chronic	25/40 (63.5%)	15/40 (37.5%)	0.9134
Admission acute	3/5 (60%)	2/5 (40%)	

Cognitive impairment – confounding factor or direct disease effect?

It remains notional, whether the reported high rate of cognitive impairment in patients with Neuro-Sjögren (i.e., Sjögren's syndrome combined with neurological extraglandular manifestations) is a result of confounding factors, such as disease-associated chronic pain syndrome, latent metabolic or hormonal pathways, or if cognitive impairment itself is an expression of CNS involvement in Sjögren's syndrome. Nevertheless, this fact is a common problem in clinical studies, as there is often no way of sufficiently differentiating the effect of those disease-related confounders from a direct disease-mediated effect on cognitive function. Furthermore, a standardized brain

imaging was not performed in our cohort. A systematic neuroimaging approach in an outpatient setting would be beneficial for future studies.

Nevertheless, the noticeable high rate of 55% of affected patients with Neuro-Sjögren, who suffer from cognitive impairment as well, can be derived from our data.

Conclusion

Our results indicate an underestimation of attentional deficits in patients with Neuro-Sjögren until now.

Acknowledgments

This research received no external funding.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper (form included).

Author Contributions

Conceptualization: Diana Ernst, Torsten Witte, Martin Stangel, Bruno Kopp, and Thomas Skripuletz; Formal analysis: Tabea Seeliger and Lena Jacobsen; Investigation: Tabea Seeliger, Merle Hendel, Lena Böning, Nils Prenzler, Thea Thiele, Torsten Witte, and Bruno Kopp; Methodology: Tabea Seeliger, Lena Jacobsen, Diana Ernst, Torsten Witte, Martin Stangel, Bruno Kopp, and Thomas Skripuletz; Project administration: Tabea Seeliger and Lena

Bönig; Resources: Martin Stangel; Supervision: Thomas Skripuletz; Validation: Merle Hendel and Bruno Kopp; Visualization: Tabea Seeliger; Writing – original draft: Tabea Seeliger, Lena Jacobsen, and Thomas Skripuletz; Writing – review & editing: Merle Hendel, Lena Bönig, Nils Prenzler, Thea Thiele, Diana Ernst, Torsten Witte, Martin Stangel, and Bruno Kopp. All authors contributed to manuscript revision, read, and approved the submitted version.

References

1. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis Sicca. *Acta Ophthalmol* 1933;13:1–39.
2. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321.
3. Seeliger T, Prenzler NK, Ginge S, et al. Peripheral neuropathy with limb weakness in Sjögren's Syndrome. *Front Immunol* 2019;10:1600. [cited 2019 Aug 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31354737>
4. Tumiaty B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med* 1997;126:450–453. [cited 2018 Dec 21] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072930>
5. Delalande S, de Seze J, Fauchais A-L, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:280–291. [cited 2018 Dec 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342972>
6. Teixeira F, Moreira I, Silva AM, et al. Neurological involvement in Primary Sjögren Syndrome. *Acta Reumatol Port* 2013;38:29–36. (2013). [cited 2019 Apr 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131909>
7. Moreira I, Teixeira F, Martins Silva A, et al. Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int* 2015;35:289–294. [cited 2018 Apr 23]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-014-3097-9>
8. Segal BM, Mueller BA, Zhu X, et al. Disruption of brain white matter microstructure in primary Sjögren's syndrome: evidence from diffusion tensor imaging. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1530–1539. [cited 2019 Aug 29]. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/keq070>
9. Koçer B, Tezcan ME, Batur HZ, et al. Cognition, depression, fatigue, and quality of life in primary Sjögren's syndrome: correlations. *Brain Behav* 2016;6:e00586. [cited 2018 Dec 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28032007>
10. Tezcan ME, Kocer EB, Haznedaroglu S, et al. Primary Sjögren's syndrome is associated with significant cognitive dysfunction. *Int J Rheum Dis* 2016;19:981–988. [cited 2019 Aug 27]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1756-185X.12912>
11. Morreale M, Marchione P, Giacomini P, et al. Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: a focus on central nervous system. *PLoS One* 2014;9:e84605. [cited 2019 Aug 29]. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0084605>
12. Mataro M, Escudero D, Ariza M, et al. Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjögren Syndrome. *J Neurol* 2003;250:1070–1076. [cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504968>
13. Lauvsnes MB, Maroni SS, Appenzeller S, et al. Memory dysfunction in primary Sjögren's Syndrome is associated with anti-NR2 antibodies. *Arthritis Rheum* 2013;65:3209–3217. [cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982950>
14. Takeda T, Ambrosini PJ, deBerardinis R, Elia J. What can ADHD without comorbidity teach us about comorbidity? *Res Develop Disabil* 2012;33:419–425. [cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119689>
15. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76:9–16.
16. Heyman A, Fillenbaum GG, Mirra SS. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): clinical, neuropsychological, and neuropathological components. *Aging Clin Exp Res* 1990;2:415–424. [cited 2019 Sep 10] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2094382>
17. Zimmermann P, Fimm B. Testaufmerksamkeitsbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Herzogenrath: Psytest-Verlag, 1995.
18. Verhülsdonk S, Hellen F, Höft B, et al. Attention and CERAD test performances in cognitively impaired elderly subjects. *Acta Neurol Scandinavica*. [cited 2019 Aug 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352352>
19. Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, et al. The extension of the German CERAD neuropsychological assessment battery with tests assessing subcortical, executive and frontal functions improves accuracy in dementia diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2014;4:322–334 [cited 2018 Dec 21]. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/357774>
20. Kopp B, Steinke A, Bertram M, et al. Multiple levels of control processes for wisconsin card sorts: an observational study. *Brain Sci* 2019;9:141.
21. Zimmermann P, Fimm B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Version 1.02c – Handbuch Teil 2 (Statistiken). Herzogenrath: Psytest, 1994.

22. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253:1002–1010. [cited 2020 Jan 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609812>
23. Chisholm DM, Waterhouse JP, Mason DK. Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands: a correlation in postmortem subjects. 1970. [cited 2018 Oct 26]. Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1mf9loa951625.han.mh-hannover.de/pmc/articles/PMC476869/pdf/jclinpath00088-0042.pdf>
24. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, et al. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2001;248:577–584. [cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11517999>
25. Le Guern V, Belin C, Henegar C, et al. Cognitive function and 99mTc-ECD brain SPECT are significantly correlated in patients with primary Sjogren syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:132–137.[cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2008.090811>
26. Indart S, Hugon J, Guillausseau PJ, et al. Impact of pain on cognitive functions in primary Sjögren syndrome with small fiber neuropathy. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6384. [cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201704210-00010>
27. Martínez S, Cáceres C, Mataró M, et al. Is there progressive cognitive dysfunction in Sjögren Syndrome? A preliminary study. *Acta Neurol Scand* 2010;122:182–188. [cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0404.2009.01293.x>
28. Segal BM, Pogatchnik B, Holker E, et al. Primary Sjogren's syndrome: cognitive symptoms, mood, and cognitive performance. *Acta Neurol Scand* 2012;125:272–278. [cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21651503>
29. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1541–1546. [cited 2019 Aug 12]. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2008.098301>
30. Epstein LC, Masse G, Harmatz JS, et al. Characterization of cognitive dysfunction in Sjögren's syndrome patients. *Clin Rheumatol* 2014;33:511–521. [cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-013-2453-6>
31. Rodrigues D-N, Hora JSI, Salgado MCF, et al. A short neuropsychological evaluation of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:38–43. [cited 2019 Aug 29]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014000100038&lng=en&tlng=en

8. Literaturverzeichnis

1. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratokonjunctivitis sicca II. *Acta Ophthalmol.* 1935;13(1):1-39.
2. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2005;366(9482):321-331. doi: S0140-6736(05)66990-5 [pii].
3. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(20):354-361. doi: arztebl.2017.0354 [pii].
4. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(10):931-939. doi: 10.1056/NEJMcp1702514 [doi].
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2230-2238. doi: 10.1093/rheumatology/kev200 [doi].
6. Seeliger T, Prenzler NK, Gingele S, et al. Neuro-Sjögren: Peripheral neuropathy with limb weakness in Sjögren's syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:1600. doi: 10.3389/fimmu.2019.01600 [doi].
7. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: A study of 82 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(5):280-291. doi: 00005792-200409000-00003 [pii].
8. Tumiatì B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med.* 1997;126(6):450-453. doi: 10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00005 [doi].
9. Brito-Zerón P, Akasbi M, Bosch X, et al. Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1):103-110. doi: 5938 [pii].
10. Moreira I, Teixeira F, Martins Silva A, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int.* 2015;35(2):289-294. doi: 10.1007/s00296-014-3097-9 [doi].
11. Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, et al. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: Immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(2):133-138. doi: 10.1097/MD.0b013e31820fd2d1 [doi].
12. Teixeira F, Moreira I, Silva AM, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Neurological involvement in primary Sjögren syndrome. *Acta Reumatol Port.* 2013;38(1):29-36.
13. Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, et al. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2011;30(4):485-490. doi: 10.1007/s10067-010-1458-7 [doi].
14. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, et al. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol.* 2001;248(7):577-584. doi: 10.1007/s004150170135 [doi].
15. Chisholm DM, Waterhouse JP, Mason DK. Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands: A correlation in postmortem subjects. *J Clin Pathol.* 1970;23(8):690-694. doi: 10.1136/jcp.23.8.690 [doi].

16. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 american college of rheumatology/european league against rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859 [doi].
17. Koçer B, Tezcan ME, Batur HZ, et al. Cognition, depression, fatigue, and quality of life in primary Sjögren's syndrome: Correlations. *Brain Behav.* 2016;6(12):e00586. doi: 10.1002/brb3.586 [doi].
18. Blanc F, Longato N, Jung B, et al. Cognitive dysfunction and dementia in primary Sjögren's syndrome. *ISRN Neurol.* 2013;2013:501327. doi: 10.1155/2013/501327 [doi].
19. Mataró M, Escudero D, Ariza M, et al. Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjögren syndrome. *J Neurol.* 2003;250(9):1070-1076. doi: 10.1007/s00415-003-0153-x [doi].
20. Morreale M, Marchione P, Giacomini P, et al. Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: A focus on central nervous system. *PLoS One.* 2014;9(1):e84605. doi: 10.1371/journal.pone.0084605 [doi].
21. Tezcan ME, Kocer EB, Haznedaroglu S, et al. Primary Sjögren's syndrome is associated with significant cognitive dysfunction. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(10):981-988. doi: 10.1111/1756-185X.12912 [doi].
22. Martínez S, Cáceres C, Mataró M, Escudero D, Latorre P, Dávalos A. Is there progressive cognitive dysfunction in Sjögren syndrome? A preliminary study. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(3):182-188. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01293.x [doi].
23. Lauvsnes MB, Maroni SS, Appenzeller S, et al. Memory dysfunction in primary Sjögren's syndrome is associated with anti-NR2 antibodies. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3209-3217. doi: 10.1002/art.38127 [doi].
24. Rodrigues DN, Hora JS, Salgado MC, et al. A short neuropsychological evaluation of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(1):38-43. doi: S0004-282X2014000100038 [pii].
25. Epstein LC, Masse G, Harmatz JS, Scott TM, Papas AS, Greenblatt DJ. Characterization of cognitive dysfunction in Sjögren's syndrome patients. *Clin Rheumatol.* 2014;33(4):511-521. doi: 10.1007/s10067-013-2453-6 [doi].
26. Segal BM, Pogatchnik B, Holker E, et al. Primary Sjögren's syndrome: Cognitive symptoms, mood, and cognitive performance. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(4):272-278. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01530.x [doi].
27. Belin C, Moroni C, Caillat-Vigneron N, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: Evidence from neuropsychological testing and HMPAO-SPECT. *Ann Med Interne (Paris).* 1999;150(8):598-604. doi: MDOI-AMI-12-1999-150-8-0003-410X-101019-ART4 [pii].
28. Le Guern V, Belin C, Henegar C, et al. Cognitive function and 99mTc-ECD brain SPECT are significantly correlated in patients with primary Sjögren syndrome: A case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):132-137. doi: 10.1136/ard.2008.090811 [doi].
29. Indart S, Hugon J, Guillausseau PJ, et al. Impact of pain on cognitive functions in primary Sjögren syndrome with small fiber neuropathy: 10 cases and a literature

- review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6384. doi: 10.1097/MD.00000000000006384 [doi].
30. Takeda T, Ambrosini PJ, deBerardinis R, Elia J. What can ADHD without comorbidity teach us about comorbidity? *Res Dev Disabil*. 2012;33(2):419-425. doi: 10.1016/j.ridd.2011.09.024 [doi].
31. Lee DY, Lee KU, Lee JH, et al. A normative study of the CERAD neuropsychological assessment battery in the Korean elderly. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(1):72-81. doi: S1355617704101094 [pii].
32. Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, Beck IR, Monsch AU. The extension of the German CERAD neuropsychological assessment battery with tests assessing subcortical, executive and frontal functions improves accuracy in dementia diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014;4(2):322-334. doi: 10.1159/000357774 [doi].
33. Memory Clinic. CERAD-plus 1.0 excel. <https://www.memoryclinic.ch/de/main-navigation/neuropsychologen/cerad-plus/auswertungprogramme/cerad-plus-10-excel/>. Accessed 20.09.2021.
34. Verhülsdonk S, Hellen F, Höft B, Supprian T, Lange-Asschenfeldt C. Attention and CERAD test performances in cognitively impaired elderly subjects. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(6):364-371. doi: 10.1111/ane.12346 [doi].
35. Kopp B, Steinke A, Bertram M, Skripuletz T, Lange F. Multiple levels of control processes for Wisconsin card sorts: An observational study. *Brain Sci*. 2019;9(6):141. doi: 10.3390/brainsci9060141. doi: 10.3390/brainsci9060141 [doi].
36. P.Zimmermann, B.Fimm. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version 2.3.1. https://www.psytest.de/index.php?page=TAP-2-2&hl=de_DE. Accessed 20.09.2021.
37. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006;253(8):1002-1010. doi: 10.1007/s00415-006-0145-8 [doi].
38. Zimmermann P, Fimm B. *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version 2.2 Teil 1*. Herzogenrath: ; 2011.
39. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):e000022-000022. eCollection 2015. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022 [doi].
40. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: A comparative population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1541-1546. doi: 10.1136/ard.2008.098301 [doi].
41. Segal BM, Mueller BA, Zhu X, et al. Disruption of brain white matter microstructure in primary Sjögren's syndrome: Evidence from diffusion tensor imaging. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1530-1539. doi: 10.1093/rheumatology/keq070 [doi].
42. Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(6):616-620. doi: 63/6/616 [pii].
43. Butzbach M, Fuermaier ABM, Aschenbrenner S, Weisbrod M, Tucha L, Tucha O. Basic processes as foundations of cognitive impairment in adult ADHD. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126(10):1347-1362. doi: 10.1007/s00702-019-02049-1 [doi].
44. Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X, et al. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: Data from the French ASSESS cohort. *RMD*

Open. 2016;2(1):e000179-000179. eCollection 2016. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000179 [doi].

45. Yoshikawa K, Hatate J, Toratani N, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome with dementia in a memory clinic. *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):217-221. doi: S0022-510X(12)00414-5 [pii].

9. Beschreibung der wissenschaftlichen Eigenleistungen in Bezug auf Projektdurchführung, Publikation und Erstellung der Dissertationsschrift

Projektabschnitte	Eigenleistung der Doktorandin Lena Jacobsen	Leistung der Koautoren/ Koautorinnen
Konzeptualisierung (conceptualization)		Diana Ernst, Torsten Witte, Martin Stangel, Bruno Kopp und Thomas Skripuletz (alle: Studiendesign)
Formale Analyse (formal analysis)	<ul style="list-style-type: none"> - Erfassung der erhobenen Daten während des laufenden Projektes (kognitive Testungsergebnisse, sowie retrospektive Erhebung der Baseline-Daten der Probanden) - Aufbereitung der erhobenen Daten für die statistische Analyse - Durchführung der statistischen Analyse mittels SPSS 	Tabea Seeliger (Mentoring)
Datenerhebung (investigation)		<p>Tabea Seeliger, Lena Bönig, (Bereitstellung von Know-how zur Diagnosestellung Neuro-Sjögren);</p> <p>Nils Prenzler (Bereitstellung von Know-how zur Diagnosestellung der erforderlichen Sialadenitis);</p> <p>Thea Thiele, Torsten Witte (Bereitstellung von Know-how zur Sjögrendiagnostik);</p> <p>Merle Hendel und Bruno Kopp (Bereitstellung von Know-how zur Durchführung der einzelnen kognitiven Tests und dem Handling der benötigten Software)</p>

Methodische Durchführung (methodology)	<ul style="list-style-type: none"> - Durchführung der CERAD-Plus und TAP-Testbatterien an den eingeschlossenen Studienteilnehmern 	<p>Tabea Seeliger (Unterstützung bei den Testungen) Diana Ernst und Torsten Witte (Ergänzung der rheumatologischen Baseline-Daten in Klinik und Labor) Martin Stangel, und Thomas Skripuletz (Ergänzung der neurologischen Baseline-Daten in Klinik und Labor) Bruno Kopp (Supervision)</p>
Datenvalidierung (validation)		Merle Hendel und Bruno Kopp
Projekt Administration (project administration)		Tabea Seeliger und Lena Bönig (beide Projektleitung im Sinne von Ansprechpartnern bei Koordinations-/ Durchführungsschwierigkeiten der Testungen)
Koordination der kognitiven Testungen	Rekrutierung und Terminierung der 64 Studienteilnehmer über einen Zeitraum von 2 Jahren	
Visualisierung (visualization)		Tabea Seeliger (Erstellung der Abbildungen für das einzureichende Manuskript)
Manuskripterstellung (writing – original draft, review and editing)	<p>Verfassen des Manuskriptes zur Publikation in englischer Sprache</p> <ul style="list-style-type: none"> - Datenverarbeitung von den Ergebnissen der statistischen Berechnungen bis hin zu aufbereiteten Ergebnissen - Gliederung und inhaltliche Darstellung von Projektdesign, Methoden, Ergebnissen - Ergebnisinterpretation und -diskussion 	<p>Tabea Seeliger (sprachliches/ inhaltliches Mentoring und Formatierung zur Anpassung an die Autorenrichtlinien); Thomas Skripuletz (sprachliches/ inhaltliches Mentoring); Alle Koautoren/ Koautorinnen (Kritische Prüfung des Manuskriptes)</p>
Erstellung der Dissertationsschrift	<ul style="list-style-type: none"> - Verfassen der Dissertationsschrift in deutscher Sprache - Recherche und Formatierung der Literaturquellen 	Tabea Seeliger und Thomas Skripuletz (beide sprachliches/ inhaltliches Mentoring)

	<ul style="list-style-type: none">- Formatierung und Gliederung der Dissertationsschrift entsprechen der aktuellen Promotionsordnung- Tabellarische Aufbereitung der Inhalte zum besseren Verständnis der Dissertationsschrift	
--	---	--

10.2 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Thomas Skripuletz und Herrn Professor Dr. Bruno Kopp für die Überlassung des interessanten Themas und die engagierte und erfahrene Begleitung bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit bedanken.

Frau Dr. med. Tabea Seeliger danke ich für die ausgezeichnete Betreuung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Sie hat mir stets neue Anregungen gegeben und stand bei Fragen jederzeit zur Verfügung.

Herrn Prof. Dr. med. Martin Stangel danke ich für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Familie, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg immer unterstützt hat.

10.3 Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Kognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit Neuro-Sjögren“

in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover

unter Betreuung von Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz

mit der Unterstützung durch Dr. med. Tabea Seeliger

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Ergebnisse der Dissertation wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Originalpublikation

Seeliger T*, **Jacobsen L***, Hendel M, Bönig L, Kristian Prenzler NK, Thiele T, Ernst D, Witte T, Stangel M, Kopp B, Skripuletz T. Cognitive impairment in patients with Neuro-Sjögren. Ann Clin Transl Neurol. 2020 Jul 6;7(8):1352-9. * **gleicher Beitrag**

Kongresse

Tabea Seeliger, **Lena Jacobsen**, Nils K. Prenzler, Lena Bönig, Torsten Witte, Martin Stangel, Bruno Kopp, Thomas Skripuletz. Kognitive Defizite bei Patienten mit Neuro-Sjögren. DGN 2019.

Lena Jacobsen

Tabea Seeliger, **Lena Jacobsen**, Merle Hendel, Lena Bönig, Thea Thiele, MD Diana Ernst, Torsten Witte, Martin Stangel, Bruno Kopp, Thomas Skripuletz. Sjögren Syndrom mit führender neurologischer Manifestation ist assoziiert mit kognitiven Defiziten. DGRh 2020.

Köln, den 25. April 2022

Lena Jacobsen