

# **Topografische Orientierung bei Multiple Sklerose - Patienten**

Dissertation  
zur Erlangung der Würde eines Doktors  
der Naturwissenschaften an der Universität Bielefeld

Vorgelegt von Nadia Khan

Bielefeld, 2013

1. Gutachter

2. Gutachter

Prof. Dr. Hans J. Markowitsch

Dr. Angelica Staniloiu

## **Danksagung**

Ich möchte mich zunächst insbesondere bei den Menschen bedanken, die bereit waren an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Weiter geht mein herzlichster Dank an Herrn Prof. Dr. Markowitsch (Universität Bielefeld), der es mir möglich gemacht hat diese Arbeit zu schreiben.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Marrakchi (Asklepios Klinik Barmbek) für seine kritischen Anmerkungen und seine Geduld bedanken, mir bei Fragen zur Verfügung zu stehen.

Meinem Ehemann Christopher Buhr danke ich schließlich dafür, dass er mich stets auch in „schwierigen Zeiten“ unterstützt hat.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Fragestellung .....	2
<b>2</b>	<b>Theoretischer Hintergrund</b> .....	<b>3</b>
2.1	Räumlich-topografische Orientierung.....	3
2.1.1	Räumliche Orientierungsstörungen.....	8
2.1.2	Klinik, Anatomie, Pathophysiologie .....	8
2.1.3	Diagnostik räumlicher Störungen .....	12
2.1.4	Therapie räumlicher Störungen.....	14
<b>3</b>	<b>Theoretischer Hintergrund: Multiple Sklerose</b> .....	<b>16</b>
3.1	Epidemiologie .....	16
3.1.1	Ätiologie .....	17
3.1.2	Klinik .....	19
3.1.3	Symptome.....	20
3.1.4	Diagnostik .....	21
<b>4</b>	<b>Fragestellung und Ableitung der Hypothesen</b> .....	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>26</b>
5.1	Datenerhebung .....	26
5.2	Messinstrumente.....	26
5.2.1	Multiple Sklerose Inventar Cognition (MUSIC).....	28
5.2.2	VR-(virtual reality)-Maze und VR-(virtual reality)-Road-Map Test .....	31
5.2.3	Stichprobenbeschreibung .....	32
5.2.4	Untersuchungsdurchführung.....	34
<b>6</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>41</b>
7.1	Interpretation der Ergebnisse.....	41
7.2	Allgemeine Diskussion und Ausblick.....	50
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>54</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>65</b>
<b>11</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>66</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

BORB	Birmingham Object Recognition Battery
ED	Encephalomyelitis Disseminata
EDSS	Expanded Disability Status Scale
HAWI (K)	Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
IgG	Immunglobulin G.
IST	Intelligenz Struktur Test
LGT-3	Lern- und Gedächtnis-Test 3
LPS	Leistungsprüfsystem
MMST	Mini Mental State Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
PPMS	Primär Chronisch Progrediente Multiple Sklerose
RBMT	Rivermead Behavioral Memory
RK	Räumlich-Konstruktiv
RO	Räumlich-Kognitiv
RP	Räumlich-Perzeptiv
RRMS	Rezidivierende Remittierende Multiple Sklerose
SPMS	Sekundär Chronisch Progrediente Multiple Sklerose
VEP	Visuell Evozierte Potenziale
VOSP	Visual Object and Space Perception Battery
VR	Virtual-Reality
VS	Visual Spatial
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

Im Rahmen meiner klinischen Tätigkeit in der neuropsychologischen Abteilung des Asklepios Klinikums Barmbek begegnete mir Multiple Sklerose Patienten mit kognitiven Defiziten in unterschiedlichen Funktionsbereichen. Besonders deutlich wurde, dass diese von den Patienten, neben motorischen Einschränkungen, als besonders beeinflussend in Bezug auf den Alltag und das Berufsleben wahrgenommen werden.

Verschiedene Studien veranschaulichen entsprechende Beeinträchtigungen hinsichtlich der kognitiven Funktionen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiver Funktionen (Guimaraes & Sa, 2012; Kalmar et al., 2008; Prakash et al., 2008; Pusswald & Vass, 2006; Reuter et al., 2009) Dabei scheint zudem die Beeinträchtigungen der visuell-räumlichen Wahrnehmung bei Patienten mit MS häufiger vorzukommen als bisher angenommen (Vleugels et al., 2000).

Die räumliche Orientierung, welche Planungs- und Handlungsstrategien einschließt, und somit eine wichtige Fähigkeit für die Orientierung in der Umwelt darstellt, erscheint daher insbesondere im Hinblick auf Alltagsleistungen wie z.B. die Fahrtüchtigkeit als ein wichtiger Teilleistungsbereich. Dies unterstreicht die Dringlichkeit, den kognitiven Status der Patienten im Hinblick auf spezifische Symptome mit elaborierten Instrumenten zu untersuchen.

In den gängigen neuropsychologischen Tests wurden bislang Papier- und Bleistift- Verfahren wie zum Beispiel der Untertest „Stadtplan“ aus dem Lern- und Gedächtnis-Test 3 (LGT-3) (Bäumler, 1974) oder der Untertest „Weg mit sofortiger Wiedergabe“ aus dem Rivermead Behavioral Memory (RBMT) (Wilson, Baddeley, Cockburn & Hiorns, 1992) eingesetzt. Diese wurden der Dreidimensionalität einer tatsächlichen Umgebung nicht gerecht. Für den europäischen Raum steht nun ein computergestütztes Verfahren zur Verfügung, welches basierend auf einer komplexen 3-D Umgebung mit dem VR-(virtual-reality)-Maze und dem VR-(virtual-reality)-Road Test (Morganti et al., 2007) annähernd eine realitätsnahe virtuelle Umgebung schafft.

## **1.1 Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit soll mithilfe eines experimentellen Untersuchungsinstruments die Fragestellung bearbeitet werden, ob sich Multiple Sklerose Patienten im Vergleich zu einer nicht erkrankten Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer topographischen Orientierung unterscheiden. Dabei sollen auch Unterschiede im Hinblick auf verschiedene Verlaufsformen der Multiplen Sklerose beachtet werden.

## **2 Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Räumlich-topografische Orientierung**

Nach Aguirre und D´Exposito (1999) lässt sich die räumliche Orientierung als die Fähigkeit eines Individuums beschreiben, sich neue Wege und örtliche Gegebenheiten einzuprägen.

Postuliert werden für diese Fähigkeit unterschiedliche mentale Operationen und Faktoren, die diese Fähigkeit beeinflussen. Bei einem gesunden Individuum gibt es in diesem Zusammenhang mindestens fünf Faktoren, die einen Einfluss darauf haben, wie erfolgreich Anforderungen an die räumliche Orientierung gemeistert werden können (Aguirre & D´Exposito, 1999).

Den ersten Faktor stellt das Entwicklungsalter dar. Piaget geht davon aus, dass Kinder im Laufe ihrer Entwicklung zunächst Landmarken erinnern und es schließlich zur Entstehung eines räumlichen, zunächst egozentrischen (abhängig von einem selbst) und dann zu einem allozentrischen (unabhängig von einem selbst) Bezugssystem kommt (Piaget & Inhelder, 1975; Piaget, Inhelder & Szeminska, 1960). Diese Entwicklungsprozesse konnten in verschiedenen Studien untermauert werden (Acredolo, 1977; Aguirre & D´Exposito, 1999; Allen, Kirasic, Siegel & Herman, 1979; Bremner, 1978; Cousins, Siegel & Maxwell, 1983; Garino & McKenzie, 1988; Golledge et al., 1985; Herman, Heins & Cohen, 1987).

Angenommen wird, dass die Aneignung von Routenwissen (siehe Seite 11) in einem egozentrischen Referenzrahmen erfolgt (in seiner Eigenschaft wird es als unflexibel z.B. lineare Instruktionen, anfällig hinsichtlich Veränderungen in Bezug auf Landmarken oder Umwege, beschrieben). Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass das kartenähnliche Wissen mit allozentrischen Eigenschaften verknüpft ist, es beispielsweise die Abschätzung von Entfernungen zwischen verschiedenen Positionen ermöglicht und zudem flexibel reagieren kann. Der Zweite ist die Zeitspanne, welche ein Individuum hatte, um sich in einer Umgebung zu bewegen. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich Verbesserungen hinsichtlich der Orientierung implementieren, je

vertrauter die Umwelt ist. Der Dritte Faktor ist die Art, mit der das Individuum die Umgebung erkundet. In Studien bekamen die Probanden Ortsbeschreibungen in Textform oder in Form luftbildartiger Karten, welche einen Überblick über bestimmte Verbindungen erhielten. Die Probanden tendierten daraufhin in beiden Fällen zu kartenähnlichen Repräsentationen. Wurden routenbasierte Beschreibungen verteilt, neigten die Probanden zu routenbasierten Repräsentationen. Der Vierte Faktor beinhaltet wie viele und welche Reize in der Umgebung vorkommen, durch die eine Differenzierung möglich ist. Wie in der Literatur beschrieben, neigten Probanden in Untersuchungen in einer Umwelt mit wenigen Landmarken zu kartenähnlichen Repräsentationen. Beim Vorhandensein einer hohen Anzahl von Landmarken zeigte sich vor allem Routenwissen (siehe Seite 16). Der Fünfte, welche Aufgabe ein Individuum in dieser Umgebung zu bewältigen hat (Aguirre & D'Exposito, 1999). Hier scheinen Tätigkeiten und die Tiefe der Verarbeitung topografischen Wissens zu korrelieren.

Eine große Anzahl von Studien beschäftigt sich mit der Entwicklung und Verarbeitung und bedient sich unterschiedlicher Fachterminologien im Bezug auf das räumliche Wissen (Appleyard, 1969, 1970; Buhl, 1996; Herrmann, Schweizer, Janzen & Katz, 1998; Moore & Golledge, 1976; Piaget & Inhelder, 1975; Shemyakin, 1962; Siegel, Kirasic & Kail, 1978; Siegel & White, 1975).

Nach Thorndyke (1981) wird räumliches Wissen aus Navigationserfahrungen, verbalen Beschreibungen und vorwiegend durch Karten erworbenen und die Informationen (z.B. Objekte, Routen) entsprechend im Gedächtnis gespeichert. Häufig findet sich in diesem Kontext auch die Unterscheidung zwischen routenbasierten und kartenähnlichen Repräsentationen (Aguirre & D'Exposito, 1999).

Der Begriff Repräsentation wurde zunächst von Piaget (1950) im Zusammenhang mit Gedanken und Wissen verwendet. Nach Hermann et al. (1998) sind „interne Repräsentationen hypothetische Eigenschaften der jeweils untersuchten mentalen Systeme und können als hypothetische bzw. theoretische Konstrukte verstanden werden“ (S.146), welche selbst nicht beobachtbar sind,

sondern vor dem Hintergrund beobachteter Reizkonstellationen und empirischer Annahmen unterstellt werden.

Angelehnt an Siegel und White (1974), welche drei Typen räumlichen Wissens beschreiben, spricht Thorndyke (1981) von „landmark knowledge“, „procedural knowledge“ und „route knowledge.“ Wobei der Erwerb, der im Folgenden näher beschriebenen Wissensrepräsentationen nicht in einer bestimmten Abfolge (Abstufung) erfolgen muss (Montello, 1998; Thorndyke, 1981) und durch von außen kommende Informationen (z.B. Stadtkarten) beeinflusst werden kann (Herrmann et al., 1998).

### **Landmarkwissen** (landmark knowledge)

Dieses Wissen wird, von Thorndyke (1981) als das Gedächtnis für vertraute Orte bezeichnet, welches Menschen akquirieren, wenn sie eine ihnen noch unbekannte Umgebung kennen lernen. Mithilfe von Landmarken, welche von Golledge (1999) auch als „Ankerpunkte“ bezeichnet werden, ist es möglich bekannte Orte wiederzuerkennen, wobei das Wissen um die Lage der Punkte zueinander nicht vorhanden sein muss. Landmarken können als hervorstechende, gut sichtbare Objekte (z.B. Kirchtürme) beschrieben werden (Golledge, 1999; Lynch, 1960; Thorndyke, 1981).

Auf sprachlicher Ebene lassen sich Landmarken in Form von Orten oder auch Objekten darstellen. Die Identifizierung von Landmarken kann auch ohne vollständige Objekterkennung erfolgen. Sogenannte „Schnappschüsse“ ermöglichen beim Navigieren eine aufgenommene Bildinformation unmittelbar anzuwenden. Des Weiteren können Tiefeninformationen, wie beispielsweise der Winkel zweier Häuser, genutzt werden. Die Landmarke kann das Ziel sein oder sie dient als Zielpunkt, auf die sich beim Navigieren zubewegt werden kann (Zielanfahrt). Ist das Ziel nicht klar definiert, kann der Ort aufgesucht werden, von dem es möglich ist, Landmarken in einer spezifischen Winkelkonstellation zu erblicken (Zielführung). Weiterhin können sie hilfreich bei Richtungsentscheidungen sein. Dabei kann, von einem durch eine Landmarke markiertes Zwischenziel, eine bestimmte Richtung eingeschlagen werden (Wegweisung) (Herrmann et al., 1998; Mallot, 2006, 2012).

Falls keine Landmarken zur Verfügung stehen, besteht die Möglichkeit der sogenannten Wegintegration, welche das Zurückkehren zu einem bestimmten Punkt ermöglicht. Bei diesem Mechanismus wird die Eigenbewegung durchgehend ermittelt, woraufhin die augenblickliche Lage konstruiert werden kann. Der Vektor vom augenblicklichen Standort zum Startpunkt, welcher in Körperkoordinaten angegeben ist, kann als Heimvektor bezeichnet werden (Loomis, Klatzky, Golledge & Philbeck, 1999; Mallot, 2006, 2012).

### **Routenwissen** (Procedural Knowledge)

Mit Routenwissen kann das Wissen bezüglich der Verbindungen von einem Ort zum anderen zu gelangen, beschrieben werden (Siegel & White, 1975; Stern & Leiser, 1988; Thorndyke, 1981). Nach Schuhmann-Hengsteler (2006) wird es als „der Erwerb von spatiotemporaler Information, wenn z.B. Pfade über eine Reihe von Landmarken hinweg repräsentiert sind, und häufig zunächst auch als prozeduales Wissen, das nicht in sprachlicher Form vorliegt“ (S.83), beschrieben. Dieses kann anstatt durch den Einsatz von Karten durch eigene Erfahrungen im Raum erworben werden (Schuhmann-Hengsteler, 2006).

Landmarken können mit Verhaltensweisen in Verbindung gebracht werden, welche zum Erreichen eines bestimmten Ziels genutzt werden können. Dieses kann im Rahmen einer Verknüpfung aus Situation und Aktion, sogenannten Produktionsregeln erfolgen. Dabei wird zum einen von „ordered productions“, zum anderen von „unordered productions“ gesprochen. Dies würde für: „ordered productions“ folgendes bedeuten: Mein Zielort ist W, jetzt bin ich an dem mir bekannten Ort V, dann führe ich die Aktion U aus. „unordered productions“ dagegen fehlt die Verbindung miteinander. Sie können im Hinblick auf das Navigieren in einer bereits bekannten Umgebung nützlich sein, Wegbeschreibungen sind dagegen nicht möglich, da keine genaue Abfolge der Aktionssequenzen vorhanden ist. Zudem kann ein Abrufen charakteristischer Merkmale bestimmter Plätze nicht erfolgen (Thorndyke, 1981).

Routenwissen kann in der Feldperspektive, vergleichbar mit der Sicht eines Fußgängers, welcher einen Weg entlang geht, vorliegen. Zudem wird in Be-

tracht gezogen, dass sich Routen auch aus der sogenannten Beobachterperspektive (sogenannte Vogelperspektive), vergleichbar mit einer auf dem Papier dargestellten Wegaufzeichnung, betrachten lassen. Aus dieser Perspektive heraus, lassen sich womöglich auch die euklidische Distanzen, womit die geringste Entfernung zwischen zwei Punkten gemeint ist, günstiger einschätzen. Die sogenannte Beobachterperspektive scheint dabei für das im Folgenden dargestellte Überblickswissen für die kognitiven Karten zentraler zu sein (Herrmann et al., 1998; Nigro & Neisser, 1983; Thorndyke & Hayes Roth, 1982). Für das Letztgenannte wird die Evidenz als eher gering eingeschätzt (Mallot, 2006).

Zudem kann Routenwissen als eine Verknüpfung von deklarativem und prozeduralem Wissen dargestellt werden (vgl. Schuhmann-Hensteler, 2006).

### **Überblickswissen** (Survey Knowledge)

Ein mentales Netzwerk aus Routen und Landmarken einschließlich des Wissens über die Entfernungen bestimmter Punkte, mit dem es möglich ist beispielsweise Abkürzungen zu nutzen, kann als Überblickswissen bezeichnet werden (Thorndyke, 1981). Mallot (2012) beschreibt in diesem Zusammenhang auch die Integration von Graphen aus Wegen und Landmarken im Rahmen eines metrischen Raumes, woraus weitere metrische Informationen entstehen können.

Wenn ein Ziel als auch das Wissen, wie dieses erreicht werden kann, vorhanden ist, kann von einer kognitiven Karte oder auch einem deklarativem Ortsgedächtnis gesprochen werden, dienlich zur Unterstützung bei Navigationsproblemen (Mallot, 2012; O'Keefe & Nadel, 1978; Tolman, 1948). Dabei werden auf der Verhaltensebene folgende Leistungen genannt:

1. latentes, also belohnungsunabhängiges Lernen (im Gegensatz zu Verstärkungslernen)
2. zielabhängige Flexibilität bei der Planung von Routen
3. Transfer von einer Route auf neue, teilweise überlappende Routen (Mallot, 2006, S.185)

Des Weiteren wird die unterschiedliche Beteiligung des Gedächtnisses an entsprechenden Leistungen diskutiert. Das Navigieren mittig auf einer markierten Strecke, auch beschrieben als optischer Fluss oder als einem Hindernis aus dem Weg gehen, kann demnach auch ohne Gedächtnisbeteiligung (sogenannte Orientierungsreaktion) erfolgen. Bei der Wegintegration dagegen wird zur Speicherung der Informationen der jeweiligen Lage das Arbeitsgedächtnis benötigt. Zudem wird die Erforderlichkeit des Abrufens von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis mit entsprechenden Informationen beschrieben, wenn es um das Navigieren zu einem bestimmten Ziel geht. Daneben können auch Landmarken im Gedächtnis enthalten sein, mit denen es möglich ist, trotz größerer Entfernungen zum Ziel zu navigieren (Mallot, 2006, 2012).

### **2.1.1 Räumliche Orientierungsstörungen**

### **2.1.2 Klinik, Anatomie, Pathophysiologie**

Bei der Bewältigung alltagsrelevanter Leistungen wie beispielsweise beim Anziehen von Kleidungsstücken oder beim Ablesen der Uhrzeit kann es, wenn die Raumorientierung gestört ist, zu Einbußen kommen. Es wird vorgeschlagen, visuell-räumliche Störungen, welche vornehmlich nach rechthemisphärischen Läsionen (extrastriärer subkortikaler und kortikaler Hirnstrukturen auftreten können), wie folgt einzuteilen: räumlich-perzeptive-, räumlich-kognitive-, räumlich-konstruktive und räumlich-topografische Störungen. Diese sollen im Anschluss genauer dargestellt werden. Bei linkshemisphärisch geschädigten Patienten wird die Anzahl der Orientierungsstörungen auf ca. 30 bis 50%, bei rechtshemisphärischen auf ca. 50 bis 70% geschätzt (Kerkhoff, 2006b).

Die sogenannten räumlich-perzeptiven Störungen umfassen nach Kerkhoff (2006b) Defizite in folgenden Leistungsbereichen (a-d):

#### **a. Subjektive Hauptraumachsen**

Bei Defiziten in diesem Bereich kann es in der Frontalebene (Vertikale) zu einer Verdrehung und Kippung des taktilen und visuellen Raumes kommen. Diese treten weniger nach linksseitigen, sondern eher nach rechtsseitigen

temporo-parietalen Läsionen auf. Vorkommen können sie auch nach peripher-vestibulären Schädigungen, Hirnstamm- und Thalamus Läsionen.

### **b. Visuelle Orientierungsschätzung**

Unter dieser Befähigung wird verstanden, bei Objekten oder auch Linien voneinander abweichende Winkel im Hinblick auf ihre Neigung differenzieren zu können. Störungen in diesem Bereich können nach Stammganglienläsionen rechts und nach temporo-parietaler Schädigung rechts auftreten. Nach links-frontalen Schädigungen treten die vorgenannten Störungen dagegen kaum auf. Zudem wird davon ausgegangen, dass noch weitere Bereiche des Gehirns an der oben beschriebenen Fähigkeit beteiligt sind.

### **c. Längenschätzung und Distanzschätzung**

Unter der Längenschätzung kann die Fertigkeit verstanden werden, die Länge bzw. Ausdehnung und Größe von Objekten einzuschätzen. Störungen in diesem Bereich treten vorwiegend bei okzipito-parietalen Läsionen auf. Bei der Distanzschätzung handelt es sich dagegen um die Einschätzung der Entfernung zwischen Objekten. Schwierigkeiten sind größtenteils bei bilateralen parieto-okzipitalen Hirnläsionen zu erwarten. Bei Patienten mit unilateralen okzipito-parietalen Schädigungen lassen sich auch Beeinträchtigungen der horizontalen oder vertikalen Distanzschätzung finden.

### **d. Linienhalbierung und subjektive Gradeausrichtung**

Divergenzen beim richtigen Einschätzen eines Mittelpunktes auf einer Linie oder während des Geradeausgehens können bei Patienten mit homonymen Gesichtsausfällen (auf beiden Augen, gleiche Seite vom Ausfall betroffen, Halbseitenblindheit, Ursache: Sehbahnläsion) oder Neglect (Aufmerksamkeitsstörung, nicht unbedingt die Sehbahn betreffend) auftreten (Ferber & Karnath, 1999). Nach parieto-temporalen Schädigungen können sogenannte ipsiläsionale Verschiebungen (auf die Seite der Läsion bezogen), der Geradeausrichtung oder auch Linienmitte auftreten. Dagegen treten nach okzipito-temporalen oder okzipitalen Läsionen eher kontraläsionale Verschiebungen (auf die Gegenseite der Läsion bezogen) auf (Ferber & Karnath, 1999).

### **e. Positionsschätzung**

Bei Störungen in diesem Leistungsbereich kann es zu Problemen bei der Reproduktion von Positionen, zum Beispiel im Rahmen des Nachzeichnens von Punkten auf einem Blatt Papier, kommen. Unter anderem nach rechtshemisphärischen Hirnläsionen und superior-parietalen Schädigungen können diese Defizite auftreten, wobei zum einen der Verlust der Genauigkeit, zum anderen auch die Verschiebung der wiedergegebenen Punkte auf andere Positionen möglich ist.

### **Räumlich-kognitive Störungen**

Diese Form von Störungen lassen sich als Defizite visueller Raumoperationen im Hinblick auf Spiegelung, Maßstabtransformation und Drehung beschreiben, wobei sich vornehmlich Einschränkungen im mentalen Rotations- und Perspektivenwechsel nach parietalen Schädigungen finden lassen. Des Weiteren wird angenommen, dass auch die Bereiche des mittleren Temporallappens sowie die frontalen Augenfelder der oberen Scheitellappen für die mentale Rotation eine wichtige Rolle spielen.

### **Räumlich-konstruktive Störungen**

Einschränkungen dieser Fähigkeiten lassen sich als das Unvermögen beschreiben beispielsweise geometrische Figuren zu zeichnen und einzelne Teile zu einem Gegenstand zusammensetzen. Es handelt sich dabei um eine Leistung, welche insbesondere im Alltag eine wichtige Rolle spielt und bei Einbußen, unter anderem beim Anziehen oder beim Packen eines Paketes, zu Problemen führen kann. Defizite sind nach frontalen und parietalen Läsionen, fokalen Schädigungen der Stammganglien sowie diffus-disseminierten Läsionen möglich (Vermutet werden ursächlich Einbußen des Arbeitsgedächtnisses, räumlich-perzeptive sowie exekutive Defizite).

## **Räumlich-topografische Störungen**

Diese Störungen, welche in dieser Arbeit genauer betrachtet werden sollen, lassen sich als Einbußen im Bezug auf das Navigieren (zielorientiertes Bewegen) im realen oder fiktiven dreidimensionalen Raum beschreiben, welche nach einseitigen, rechts- oder auch linkseitigen Läsionen des Hippocampus, auftreten können. (Nach ventralen Läsionen ist die Hauptursache: Gestörte Aktualisierung und räumliche Vorstellung der eigenen Raumposition auf einer mentalen Landkarte sowie dem Speichern dieser Informationen). Bei den Patienten kann dies dazu führen, dass bedeutsame Landmarken nicht mehr erkannt werden können und sie sich in einem bekannten oder fremden Umfeld verlaufen. Zudem ist es möglich, dass es zur Beeinträchtigung beim Erlernen von neuen Wegen und Abkürzungen kommt, da häufig die Vorstellung über den räumlichen Zusammenhang einzelner Positionen fehlt. Auch infolge weiterer Störungen wie dem Balint-Holmes-Syndrom, Neglect oder Hemianopsie ist das Auftreten räumlich-topografischer Störungen möglich (Kerkhoff, 2006b).

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass visuelle Informationen in ca. 25 visuellen kortikalen Arealen analysiert werden. Nach Eintritt der visuellen Informationen in die primäre Sehrinde und entsprechenden Verschaltungen, lassen sich zwei Haupttrouten der Verarbeitung unterscheiden. Eine dorsale (okzipito-parietal) Route, auch Wo-Pfad genannt, welche vornehmlich die visuell-räumlichen Informationen wie Tiefe, Orientierung, Position, Bewegung, 3D-Merkmale von Objekten analysiert, und eine ventrale Route (okzipito-temporal), auch als Was-Pfad bezeichnet, welche sich mit der Analyse von Farben, Formen, Gesichtern und Raumtopografie befasst (Kerkhoff, 2002, 2006b; Zihl, 2006).

Unklar ist nach wie vor, welche Hirnregionen im Einzelnen bzw. im Hinblick auf ihre Interaktion für die Bewältigung topografischer Anforderungen verantwortlich sind (Takahashi et al., 1997). Es finden sich in der Literatur Einzelfallbeschreibungen mit teilweise diskrepanten Ergebnissen sowie keine systematische Untersuchung einer entsprechend großen Stichprobe, welche erforderlich wäre, um eine allgemeine Aussage treffen zu können (Aguirre & D'Esposito, 1999).

### 2.1.3 Diagnostik räumlicher Störungen

Im Hinblick auf die Diagnostik räumlicher Fähigkeiten lassen sich eine Reihe von Verfahren einsetzen, über die im Weiteren ein Überblick gegeben werden soll.

Für die räumlich-perzeptiven Störungen stehen der Line-Orientation-Test (Benton, Hamsher, Varney & Spreen, 1983) und der Rod-Orientation-Test (De Renzi, 1982) zur Verfügung. Das sogenannte Visual Spatial Performance Programm (VS) (Kerkhoff & Marquardt, 1998), die Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) (Warrington & James, 1992) und die Birmingham Object and Recognition Battery (BORB) (Riddoch & Humphrey, 1996) eignen sich dagegen zur Erfassung räumlich-perzeptiver und räumlich-kognitiver Störungen. Zur Diagnostik räumlich-konstruktiver und räumlich-kognitiver Fähigkeiten können räumliche Subtests aus Intelligenztests (IST, LPS, HAWI(K), der sogenannte Mosaiktest sowie nicht standardisierte Zeichenaufgaben eingesetzt werden. Räumlich-topografischer Störungen betreffend lassen sich zweidimensionale Labyrinth-Aufgaben nutzen, wobei die Überprüfung der Navigation im dreidimensionalen Raum schwierig erscheint. Weiterhin können entsprechende Einbußen praktisch im Umfeld geprüft oder anamnestisch, beispielsweise mittels eines Fragebogens für räumliche Störungen, erfragt werden. Insgesamt aber scheint die klinische Praktikabilität zur Diagnostik räumlich-topografischer Störungen auch im Bezug auf Aufgaben in virtuell geschaffenen Umgebungen noch nicht ausgereift (Kerkhoff, 2006b).

Tabelle 1 Übersicht Testverfahren (RP: räumlich-perzeptiv, RO: räumlich-kognitiv, RK: räumlich-konstruktiv) die Abkürzungen geben an, für welchen Bereich der Störungen sich die dargestellten Verfahren im Hinblick auf die Diagnostik eignen. Adaptiert nach Kerkhoff, (2006a).

Typ	Testverfahren	Diagnostisches Prinzip	Bewertung
RP	<i>Judgment of Line Orientation</i> Benton et al. (1983)	Prüfung der Linienorientierung	Leicht durchführbar; zwei Parallelversionen; Nomen auch für Kinder
RP	<i>Rod-Orientation-Test</i> De Renzi (1982)	Untersuchung der Subjektiven vertikalen und horizontalen in der visuellen und taktilen Modalität	Experimentelles Verfahren ohne Normierung; visuelle und taktile Messung möglich

<b>Typ</b>	<b>Testverfahren</b>	<b>Diagnostisches Prinzip</b>	<b>Bewertung</b>
<b>RP, RO</b>	<i>Visual Spatial Performance (VS)</i> Kerkoff und Marquardt (1998)	PC-Verfahren zur Analyse 10 räumlich perzeptiver Leistungen und räumlicher Gedächtnis-Leistungen (Vergleich Perzeption und Kurzzeitgedächtnis) - Räumlich kognitive Aufgaben zu verschiedenen Transformationsleistungen - Evaluation von Hintergrundbewegung und Raumwahrnehmung (Optokinetik) - Feedbackmöglichkeiten für die Therapie	Bietet sechs klinische Standarduntersuchungen sowie zahlreiche Tests mit Cut-off-Werten; Möglichkeit zu experimentellen Diagnostik; keine Testwiederholungseffekte; geeignet für Verlaufsmessungen, psychometrisch evaluiert
<b>RP, RO</b>	<i>Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)</i> Warrington u. James (1992)	Vier räumliche Sub-Tests; Positionsvergleich, Zahlenlokalisation, Punktezählen, Würfelzählen	Normierter Test; der Untertest Punktezählen ist eine visuelle Explorationsaufgabe; keine Paralleltests
<b>RP, RO</b>	<i>Birmingham Object Recognition Battery (BORB)</i> Riddoch u. Humprey (1996)	Vier räumliche Subtests; Linienorientierung; Würfelzählen; Längen-, Größen- und Positionsschätzung innerhalb eines Objekts	Normierter Test mit theoretischer Einbettung; zur Untersuchung von vier-räumlich - perzeptiven Leistungen geeignet, psychometrisch bisher nicht evaluiert
<b>RO, RK</b>	<i>Räumliche Subtests aus Intelligenztests</i> Kerkhoff (2002)	Subtests aus IST, LPS; HAWI(K)	Subtests aus IST, LPS; HAWI(K)
<b>RO, RK</b>	<i>Mosaiktest</i>	Konstruktion dreidimensionaler Muster nach Vorlage	Konstruktion dreidimensionaler Muster nach Vorlage
<b>RO, RK</b>	Zeichenaufgabe (zweidimensional, dreidimensional Zeichnen von Objekten nach Kategorien	Zeichnen von Haus, Blume, Uhr; spezifische Auswertungskriterien für Farbe, Form, relative Größe und spezielle Merkmale	Nicht standardisiert; leicht durchführbar (Screening auch am Krankenbett möglich); hohe Face Validität; Verfahren nach Grossmann liefert zusätzliche Informationen, ist jedoch zeitintensiv

#### **2.1.4 Therapie räumlicher Störungen**

Es wird davon ausgegangen, dass besonders in der Anfangsphase der Therapie gestörter räumlicher Wahrnehmung, das sogenannte feedbackbasierte Training dazu beiträgt, räumlich-perzeptive Leistungen, darunter Form, Position von Objekten im Raum sowie der Orientierung, zu verbessern. Des Weiteren lässt das Training auch eine Übertragung auf Leistungsbereiche zu, welche noch nicht trainiert worden sind. Bei räumlich-perzeptiven Einbußen, vordergründig bei Patienten mit sogenanntem assoziiertem Neglect, eignet sich die optokinetische Simulationsbehandlung (OKS). Diese kann räumlich-perfektive Störungen beispielweise in den Bereichen der subjektiven Hauptraumachsen, Orientierungsschätzung oder Längen- und Distanzschätzung verbessern. Dabei sollen Punkte, welche sich auf einem Bildschirm bewegen, verfolgt werden. Für den fortgeschrittenen Therapieverlauf stehen räumlich-konstruktive Ansätze zur Verfügung. Dabei wird das Trainieren perzeptiver Fähigkeiten mit exekutiven Anforderungen verknüpft. Bei Behandlungsansätzen, die eher alltagsorientiert sind, steht das Training von typischen Alltagssituationen zur Optimierung der Selbständigkeit wie zum Beispiel Treppensteigen oder auch das Anziehen von Kleidung im Vordergrund. In der Therapie für Patienten, welche unter räumlich topografischen Störungen leiden, kann geübt werden, wichtige Landmarken wieder zu entdecken und diese Strategie schließlich in den Alltag zu übertragen. Lange Gehstrecken können in kürzere unterteilt und später zusammengefügt werden (Kerkhoff, 2006a, 2006b). Auch der Einsatz von „Merkhilfen“, (sogenannte mnemonische Strategien) um sich einfacher an Wege und Landmarken und dessen Lage zu entsinnen, wird empfohlen (Kerkhoff, 2006b).

Tabelle 2 Schematische Übersicht über die wichtigsten Therapieansätze bei räumlichen Störungen. Adaptiert nach Kerkhoff (2006a).

<b>Behandlungsansatz</b>	<b>Therapeutisches Prinzip</b>	<b>Bewertung</b>
Feedbackbasiertes Training räumlich perceptiver Leistungen	Verbesserung räumlicher Wahrnehmungsstörungen durch abgestuftes Training mit verbalem oder graphischem Feedback; Grundidee: Neukalibrierung der räumlichen Wahrnehmung	Systematisches Feedbacktraining mit partiellem Transfer auf untrainierte Leistungen und den Alltag; geeignet für die Frühphase der Therapie
Optokinetische Stimulation (OKS) zur Verbesserung räumlich-perzeptiver Defizite	Verbesserung der Aufmerksamkeit für räumliche Ausdehnung und Raumorientierung (Hauptraumachsen) durch wiederholte Stimulation; Ausnutzung des aufmerksamkeitsfördernden Effekts optokinetischer Stimulation	Insbesondere hilfreich und effektiv bei Patienten mit assoziiertem Neglect und geringer Einsicht, da OKS keine unbewusste Aufmerksamkeit erfordert, vermutlich multimodale Effekte (auch auf taktile Defizite); geeignet für Frühphase der Therapie
Räumlich konstruktives Training	Verbesserung räumlich-perzeptiver, räumlich-konstruktiver und planerischer Leistungen sowie von Selbsthilfeleistungen durch gestuftes Üben mit räumlich-konstruktivem Material (Tangram, Valenser Training, Mosaiktesttraining)	Positive Effekte auf räumlich perceptive, räumlich konstruktive, planerische und ADL-Leistungen dokumentiert; geeignet für die spätere Therapiephase
Alltagsorientierte Therapie	Direktes Üben problematischer „räumlicher“ Alltagshandlungen (Rollstuhl fahren, Ankleiden, Mengen aufteilen, Paket packen, Wäsche zusammenlegen, Abstände im Alltag einschätzen)	Vermutlich guter Transfer in den Alltag (bislang nicht evaluiert); wichtiger Therapiebaustein zur Verbesserung der Awareness bei räumlich gestörten Patienten; geeignet für spätere Therapiephase
Reaktionsverkettung und mnemonischer Strategien zum Neuerlernen von Wegen in der häuslichen Umgebung	Lange Wegstrecken werden in kurze Strecken eingeteilt durch Konditionierung geübt, dann später verkettet; evtl. zusätzlicher Einsatz mnemonischer Gedächtnisstrategien	Guter Transfer in den Alltag; einziger Therapieansatz für räumlich topographische Störungen; Kombination mit visuellem Explorationstraining in der Anfangsphase

### **3 Theoretischer Hintergrund: Multiple Sklerose**

Die Myelinstörung, welche beim Menschen am häufigsten vorkommt und schon im 19. Jahrhundert von dem Neurologen Charcot als „Sklerose en Plaques“ beschrieben wurde, bezeichnet man als Multiple Sklerose (MS) (Ickenstein & Höhlig, 2007).

Meistens verläuft die Erkrankung über mehrere Jahrzehnte, wobei die Lebenserwartung zunächst kaum beeinträchtigt wird. Die Krankheit spiegelt sich in einer vielseitigen Symptomatik wider. Zudem ist es schwierig, eine zuverlässige Prognose über den Verlauf zu stellen, welches für die Betroffenen im Hinblick auf die Ungewissheit bezüglich des Langzeitverlaufes, neben den neurologisch bedingten Behinderungen, besonders großen Leidensdruck bereitet (Pusswald & Vass, 2006).

Bei der MS, welche auch als Encephalomyelitis disseminata (ED) bezeichnet wird (Frick, 1986), handelt es sich um eine chronisch entzündliche Entmarkungskrankheit (Wiendl, Weissert, Limmroth & Hohlfeld, 2007) des Rückenmarks und des Gehirns bzw. des zentralen Nervensystems (ZNS), bei der es zu einer Schädigung der Axone und Myelinscheiden kommt (Kornek & Lassmann, 1999; Sommer, 2007).

Wenn die Myelinscheiden zerstört werden, wird die Weiterleitung der Impulse im Nervensystem zunächst verlangsamt, was zu klinisch fassbaren Funktionsausfällen führt. Zu Beginn der Erkrankung sind spezielle Zellen (Oligodendrozyten) in der Lage, dass Myelin, welches zerstört wurde, wieder herzustellen, sodass eine Rückbildung ausgeprägter neurologischer Ausfälle möglich ist (Paulig & Schröder-Dumke, 2010; Pusswald & Vass, 2006).

#### **3.1 Epidemiologie**

Von der MS sind ca. 1 Mio. Menschen weltweit betroffen. Die Zahl der Erkrankten wird in Deutschland auf ca. 100 000-120 000 geschätzt (Hein & Hopfenmüller, 2000). Dabei beträgt die Prävalenz in Deutschland mehr als 100 je 100 000 Einwohner, die Anzahl der Neuerkrankungen 4-6 Fälle pro Jahr je

100 000 Einwohner. Des Weiteren scheinen Frauen, im Gegensatz zu Männern, ca. zweimal so häufig von der MS betroffen zu sein. Zwischen dem zweiten und dem vierten Lebensjahrzehnt treten meistens die ersten Symptome auf, dagegen selten nach dem 60. Lebensjahr oder vor der Pubertät (Limmroth, 2006).

Besonders häufig tritt die Krankheit in Nordeuropa, Russland, der Schweiz, den nördlichen Teilen der USA, den südlichen Regionen Australiens sowie Südkanada und Neuseeland auf (Mattle & Mumenthaler, 2010). Insgesamt wird davon ausgegangen, dass das Risiko an Multiple Sklerose zu erkranken bei sinkender Entfernung zum Äquator, abnimmt (Frick, 1986; Wiendl & Kieseier, 2010).

### **3.1.1 Ätiologie**

Die genaue Ursache dieser komplexen Erkrankung ist nicht bekannt. Vielmehr wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, bei der neben der Entstehung einer Autoimmunerkrankung auch Umwelt - und genetische Faktoren diskutiert werden (Ascherio & Muger, 2009; Gerber & Tauber, 2011; Steck, Hartung & Kieseier, 2003; Wiendl & Kieseier, 2010; Wiethölter, 2006). Im Folgenden werden die gängigsten Theorien dargestellt.

#### **MS als autoimmune Reaktion**

Bisher wird davon ausgegangen, dass es sich bei der Multiple Sklerose um einen entzündlichen Prozess handelt. Dieser wird durch autoaggressive T-Lymphozyten ausgelöst und agiert gegen Oligodendrozyt und Myelin (Hohlfeld, 1995; Limmroth, 2006; Martin & McFarland, 1995).

#### **Umweltfaktoren**

Studien haben gezeigt, dass Emigranten, welche aus Zonen mit hohen Prävalenzen in Gebiete mit niedrigeren Prävalenzen auswanderten, ein Erkrankungsrisiko aus ihrem Land mitnehmen. Wobei sich das Risiko für diejenigen, welche vor ihrem 15. Lebensjahr emigrierten, an das der Zielregion anpasst, was die Relevanz von Umweltfaktoren im Hinblick auf die Genese stützt

(Gale & Martyn, 1995; Poser, 1996; Reich et al., 2005; Wiendl & Kieseier, 2010). Ob das Ausmaß an Sonne, die im Mittel berechnete Jahrestemperatur, die Ernährungsweise, Bedingungen der Hygiene, Stress oder Infektionen bezüglich der unterschiedlichen Prävalenzen eine Rolle spielen, bleibt bisher ungeklärt (Sotgiu et al., 2003; Willer et al., 2005).

### **Genetik**

Familienuntersuchungen haben gezeigt, dass ca. 15% der an Multiple Sklerose erkrankten Patienten einen Verwandten haben, der ebenfalls betroffen ist. Für eine genetische Prädisposition sprechen auch Zwillingsstudien (Poser, 1996). Bei monozygoten Zwillingspaaren beträgt die Konkordanzrate nahezu 26%, bei dizygoten lediglich 3% (Hanefeld, 2007). Möglicherweise haben mehrere Gene einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit an Multiple Sklerose zu erkranken (Sommer, 2007). Bisher wird vermutet, dass bei Erkrankten bestimmte Histokompatibilitätsantigen (HLA) eine Rolle spielen (Frick, 1986; Hacke, 2010; Poser, 1996).

### **Pathologie**

Bei der Multiple Sklerose wird hauptsächlich die weiße Substanz des gesamten ZNS befallen. Es kommt zu einer herdförmigen Auflösung und Schädigung der Markscheiden, was die Nervenleitung erschwert oder gar unmöglich macht. Frühzeitig kommt es auch zur Schädigung der Axone. Deshalb führen auch größerer Herde, je nachdem wo sie sich befinden, zu Funktionsstörungen. Diese sogenannten Entmarkungsherde (Plaques), welche unterschiedlich groß sein können, befinden sich in der Gegend größerer Venen, insbesondere der Seitenventrikel. Weitere bevorzugte Stellen sind u.a. Hirnstamm, Sehnerv, Kleinhirn und Rückenmark (Gehlen & Delank, 2010; Hacke, 2010).

### 3.1.2 Klinik

#### Verlaufsformen

Unterschieden werden können ein primär schubförmiger, ein primär chronisch progredienter sowie ein sekundär chronisch progredienter Verlauf (Berlit, 2007).

Von einem Schub kann gesprochen werden, wenn neurologische Verschlechterungen mindestens über 24 Stunden vorliegen, sich nicht durch Infektionen oder eine veränderte Temperatur des Körpers erklären lassen und mehr als 30 Tage nach dem letzten Schub vergangen sind (Gass & Kappos, 2007).

Dabei zeigen ca. 90% der Patienten initial einen schubförmig remittierenden Verlauf, bezeichnet auch als rezidivierende remittierende MS (RRMS). Insgesamt entwickeln ca. 40% dieser Patienten eine sekundär chronisch progrediente MS (SPMS). 10% dagegen beginnen mit einer primär chronisch progredienten MS (PPMS). Anfänglich beträgt die Schubrate bei der RRMS, wobei sich die Schubsymptome zumeist ganz zurückbilden, ca. 1,8 Schübe pro Jahr. Die Frequenz der Schübe nimmt im Krankheitsverlauf fortdauernd ab, wobei sich indes die Rate der unvollständigen Schubremissionen häuft. In der Regel kommt es jedoch später zum Übergang in die SPMS, je jünger ein Patient ist. Bei späteren Erstmanifestationen ist die primär chronisch progrediente MS (PPMS), welche durch das Ausbleiben von Schüben und Entzündungsaktivität charakterisiert ist, häufiger. Des Weiteren wird ein Verlauf über 15 Jahre ohne schwerwiegende Behinderung als benigne MS bezeichnet (ca. 20% aller Patienten), eine MS mit „blitzartigen“ Schüben sowie schweren Behinderungen als auch vereinzelt tödlichem Ausgang als maligne MS (unter 5%) (Berlit, 2007).

Treten erste klinische Symptome der MS wie beispielsweise Seh- oder Sensibilitätsstörungen auf, kann dies als klinisch isoliertes Syndrom (CIS) bezeichnet werden. Ob sich im weiteren Verlauf eine MS entwickelt, ist dennoch nicht sicher. Das Risiko beträgt in den darauf folgenden 24 Monaten ca. 30-40%. Ein Hinweis auf eine MS-Diagnose könnte beispielsweise das wiederholte Auf-

treten zuvor nicht gezeigter neurologischer Symptome sein (Mattle & Mumenthaler, 2010).

### **3.1.3 Symptome**

Der Krankheitsverlauf der Multiple Sklerose, welche als entzündliche Erkrankung die gesamte Struktur des ZNS betrifft, zeigt eine große Vielfalt im Hinblick auf ihr klinisches Bild und schließt verschiedene Symptome wie Sensibilitätsstörungen, Visusstörungen, Ataxi, Paresen, kognitive Einschränkungen, Müdigkeit (Fatigue), Einschränkungen der Sexualfunktion, Schmerzen, Blasen- als auch Mastdarmstörungen sowie psychiatrische Auffälligkeiten mit ein (Goldenberg, 2012; Wiendl & Kieseier, 2010). Die wichtigsten Symptome sollen im Folgenden dargestellt werden.

Zu einem der häufigsten Erstsymptome gehören Entzündungen der Sehnerven, welche sich in Form von Verschwommen - bzw. Schleiersehen, Farbsinnstörungen und Schmerzen während Augapfelbewegungen äußern können. Erblindenden ist eher selten (Yaldizli & Kappos, 2011). Zudem können Störungen der Oculomotorik auftreten, welche mit Doppelbildern einhergehen sich aber meist nahezu restlos zurückbilden (Mattle & Mumenthaler, 2010). Des Weiteren stehen zu Beginn der Erkrankung auch motorische Störungen im Vordergrund. Diese äußern sich sowohl in einem Spannungs- und Schweregefühl in den Beinen als auch Stolpern. Im weiteren Verlauf können Lähmungen und eine Veränderung des Ganges entstehen (Schmidt & Hoffmann, 2006).

Ebenfalls zeigen Untersuchungen bei ca. 40% der Patienten ein häufiges Vorkommen von Sensibilitätsstörungen. Dazu zählen u.a. Symptome wie Taubheit, Kribbeln und ein Gefühl von gespannter Haut (Berger, 2007; Rohkamm & Güther, 2009).

Bei ca. 20% der Patienten kann es zu Blasenstörungen kommen, welche sich als Dranginkontinenz (durch ein nicht zu beeinflussendes Zusammenziehen des Blasenmuskels kann es zum unfreiwilligen Urinverlust kommen) oder in Form einer Retention (Ausscheiden nicht in ausreichendem Maße möglich) äußern können (Hacke, 2010)

Ca. 60-90% der an MS erkrankten Patienten werden zudem durch Fatigue beeinträchtigt (Zettl & Patejdl, 2009). Fatigue lässt sich als ein ausgeprägtes Gefühl von Ermüdung, Erschöpfung und dem Verlust von Energie beschreiben, welches die Betroffenen, unabhängig von körperlichen Anstrengungen, in ihren täglichen Aktivitäten, dem Sozial- und Arbeitsleben beeinflusst, sich aber von depressiven Symptomen wie beispielsweise Hoffnungslosigkeit und Verzweiflung (Krupp & Pollina, 1996) und der von einem Gesunden dargestellten Müdigkeit unterscheidet (Kotterba & Sindern, 2007). Eine große Anzahl von Patienten berichtet, dass sich Fatigue durch Wärme verstärkt (Hoffmann & Block, 2006). Ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Multiple Sklerose und der Ausprägung der Fatigue konnte bisher nicht gezeigt werden (Penner et al., 2009; Wiethölter, 2006; Zimmermann & Hohlfeld, 1999).

Kognitive Beeinträchtigungen findet man je nach Verlaufstyp bei 40-70% der Patienten (Berger, 2007; Hacke, 2010). Dabei sind hauptsächlich die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis, die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung als auch die kognitive Flexibilität betroffen (Rao, Bernadin & Unverzagt, 1991a).

### **3.1.4 Diagnostik**

Die Diagnose der Multiplen Sklerose ist aufgrund der unterschiedlichen syndromatischen Erscheinungsform nur schwer zu erfassen und resultiert daher aus den Ergebnissen verschiedener Untersuchungsmethoden, wobei der Nachweis einer räumlichen (Entzündungsherde liegen an mehreren Orten im ZNS vor) und zeitlichen (im Verlauf kommen weitere Herde dazu) Streuung der Entzündungsherde (Dissemination) das charakteristische Kriterium sind (Wiendl et al., 2007).

2001 wurden die diagnostischen Kriterien von Schuhmacher, welche sich hauptsächlich an klinischen und anamnestischen Befunden orientierten (Schumacher et al., 1965), als auch die Kriterien von Poser und Mitarbeitern, die auf Liquoruntersuchungen und bildgebende Verfahren sowie Elektrophysiologie (Poser et al., 1983) basierten, von den sogenannten McDonald Kriterien abgelöst. Diese Kriterien, bei denen neben Liquordiagnostik und

elektrophysiologischen Methoden die Kernspintomographie als Diagnostikum im Vordergrund steht, wurden von einer internationalen Expertengruppe formuliert (McDonald et al., 2001) und werden seither international eingesetzt. Durch die zunächst 2005 und schließlich 2010 revidierten und vereinfachten Kriterien, insbesondere im Bezug auf die Magnetresonanztomografie, ist eine schnellere Diagnosestellung möglich (Klotz et al., 2011; Polman et al., 2011).

Im Folgenden werden die 3 Verfahren im Überblick dargestellt.

### **Magnetresonanztomografie**

Mit der Magnetresonanztomografie (MRT), welche in den 80er Jahren zum ersten Mal bei MS-Patienten eingesetzt wurde (Young et al., 1981) und sich als bildgebendes Verfahren bei MS bewährt hat, lassen sich Läsionen in der weißen Substanz darstellen (Schmidt & Hoffmann, 2006). Ebenfalls lässt sich der Verlauf der Dissemination objektivieren. Neuere Läsionen können unter Kontrastmittelgabe sichtbar gemacht werden (Kesselring, 2005).

### **Liquordiagnostik**

Als einen weiteren Hinweis dient die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Dabei kommt es im Liquor zu einer leichten Zunahme der Lymphozyten als auch der Plasmazellen. Des Weiteren findet sich auch eine Erhöhung der Eiweißwerte, insbesondere des Immunglobulin G. (IgG). Es muss beachtet werden, dass diese Vermehrung auch durch andere Krankheiten wie zum Beispiel Neurosyphilis verursacht werden können (Heckl, 1994; Zettl & Tumani, 2006). Die gängigste Methode um diese Eiweißerhöhung (autochthone IgG-Produktion) nachzuweisen, ist die sogenannte isoelektrische Fokussierung (Gold & Rieckmann, 2004).

Des Weiteren lassen sich im Liquor von MS-Patienten häufig Antikörper gegen Masern und Röteln sowie Herpes zoster finden (Limmroth & Lampl, 2009).

### **Elektrophysiologische Diagnostik**

Eine weitere unterstützende Rolle in der MS-Diagnostik spielt die elektrophysiologische Diagnostik (Klotz et al., 2011).

Mit evozierten Potenzialen ist es möglich, die Leitgeschwindigkeit zentraler Nervenfasern und somit die Ausbreitung der Demyelinisierung, zu messen (Reinshagen, 2006). Mit ihnen ist es möglich, stumme Läsionen, also solche, welche sich klinisch nicht manifestieren, aufzuspüren. Für die Diagnostik von MS haben sich insbesondere die Visuell Evozierten Potenziale (VEP) gegenüber den akustisch-und somatosensiblen evozierten Potentialen etabliert (Gold & Rieckmann, 2004). Mit ihnen lassen sich insbesondere Sehbahn-schädigungen aufzeigen (Reinshagen, 2006). Hierfür wird nach der Methode von Halliday und Mitarbeitern (Halliday, McDonald & Mushin, 1972) auf einem Monitor ein Schachbrettmuster (schwarz-weiß) präsentiert. Zudem werden am Hinterkopf des Patienten zwei Elektroden befestigt. Während der Bildschirm mittig fixiert wird, springt das Muster in schnellen Abständen um (schwarz auf weiß, weiß auf schwarz). Dabei wird mithilfe der Elektroden gemessen, wie lange der Lichtreiz benötigt, um von der Netzhaut in die Sehrinde zu dringen (Weihe, 2010).

Tabelle 3 Revidierte diagnostische Kriterien 2005 der MS. Entnommen aus Wiendl, Weissert Limmroth & Hohlfeld (2007).

<b>Klinische Symptomatik</b>	<b>Zusätzliche Parameter für die MS Diagnose</b>
Zwei oder mehr Schübe, objektivierbare klinische Evidenz von zwei oder mehr Läsionen	keine
Zwei oder mehrere Schübe, objektivierbare klinische Evidenz einer Läsionen	Dissemination im Raum. Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MRT</li> <li>- oder zwei oder mehr MS-typische Läsionen in der MRT plus Liquorbefund</li> <li>- oder man wartet einen weiteren klinischen Schub ab, der durch eine andere Läsion verursacht ist</li> </ul>
Ein Schub, objektivierbare klinische Evidenz von zwei oder mehr Läsionen	Dissemination in der Zeit, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MRT</li> <li>- oder zweiten klinischen Schub</li> </ul>
Ein Schub, objektivierbare klinische Evidenz einer Läsionen (mono symptomatische Präsentation; klinische isoliertes Syn-	Dissemination im Raum. Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MRT</li> <li>- oder zwei oder mehr in der MRT entdeckte MS-typische Läsionen plus positiver Liquorbefund und Dissemination in der Zeit</li> </ul>

<b>Klinische Symptomatik</b>	<b>Zusätzliche Parameter für die MS Diagnose</b>
drom)	Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>- MRT</li> <li>- oder zweiten klinischen Schub</li> </ul>
Schleichende neurologische Progression (PPMR)	Kontinuierliche klinische Progression (retrospektiv oder prospektiv bestimmt) über ein Jahr und zwei der drei folgenden Punkte treffen zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- positive MRT des Gehirns (neun T2 Läsionen oder vier oder mehr T2- Läsionen mit positivem VEP)</li> <li>- positive MRT des Rückenmarks (zwei fokale T2 Läsionen)</li> <li>- positiver Liquor</li> </ul>

Tabelle 4 McDonald Kriterien der räumlichen und zeitlichen Dissemination 2005. Entnommen aus Hacke (2010).

<b>Räumliche Dissemination</b>	<p>Erfüllung von mindestens drei der folgenden vier Kriterien für die radiologische Diagnose (sog. McDonald-Kriterien)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. mindestens eine Läsion mit KM-Aufnahme oder, falls keine Läsion KM aufnimmt, neun hyperintense Läsionen auf T2- oder FLAIR-Bildern</li> <li>2. mindestens eine infratentorielle Läsion (Eine Rückenmarksläsion ist einer infratentoriellen Läsion äquivalent.)</li> <li>3. mindestens eine subkortikale Läsion</li> <li>4. mindestens drei periventrikuläre Läsionen, außerdem Nachweis einer zeitlichen Dissemination</li> </ol>
<b>Zeitliche Dissemination</b>	<p>Nachweis einer KM-aufnehmenden Läsion mindestens 3 Monate nach Beginn des initialen klinischen Ereignisses. Es sei denn, die Lokalisation der Läsion korrespondiert mit der initialen Symptomatik oder</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Nachweis einer neuen Läsion auf T2-Bildern zu jedem Zeitpunkt verglichen mit einer Referenzuntersuchung, die mindestens 30 Tage nach Beginn des initialen klinischen Ereignisses angefertigt wurde</li> </ol>

## 4 Fragestellung und Ableitung der Hypothesen

Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, kann es bei an MS-erkrankten Patienten aufgrund von Läsionen in verschiedenen Bereichen des Gehirns zu Defiziten kommen. Die Folgen, insbesondere die kognitiver Störungen können zu einer Einschränkung der Lebensqualität, des Berufslebens, zu Schwierigkeiten bei der sozialen Integration (Rao et al., 1991b) sowie zu einer Reduktion der Fahrfähigkeit führen (Kotterba et al., 2003; Lincoln & Radford, 2008; Schultheis, Garay & DeLuca, 2001). Im Vordergrund dieser Untersuchung soll daher ein bisher wenig beleuchteter Aspekt der kognitiven Fähigkeiten, die topografische Orientierung stehen, welche beispielsweise auch für die Fahrtüchtigkeit eine wichtige Rolle spielt. Dabei erscheint es ebenfalls wichtig zu schauen, inwiefern es möglich ist, entsprechende Prädiktoren zu erfassen.

Vor diesem Hintergrund sollen Hypothesen überprüft werden.

1. An MS-erkrankte Patienten haben insgesamt eine schlechtere topografische Orientierung im Vergleich zur gesunden Normstichprobe.
2. Zwischen den Verlaufgruppen (schubförmig, primär Progredient, sekundär Progredient) lassen sich Unterschiede hinsichtlich der Test- Performanz der topografischen Orientierung finden.
3. Das allgemeine kognitive Leistungsniveau, welches mittels des MUSIC (Calabrese et al., 2004) erhoben wurde, korreliert positiv mit der Test- Performanz der topografischen Orientierung.
4. Die Interferenzleistung, welche mit dem MUSIC erhoben wurde, ist ein Prädiktor für die topografische Orientierungsleistung.

## **5 Methoden**

### **5.1 Datenerhebung**

Die Rekrutierung der MS-Patienten (n=57) erfolgte, von Herbst 2010 bis Frühjahr 2012, über die neurologische Abteilung der Asklepios Klinik Barmbek. Die Patienten befanden sich zur Medikamentenumstellung sowie zur medizinischen Untersuchung im Haus. Ergänzend nahmen an MS-Erkrankte Mitglieder der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) an der Studie teil.

Die Probanden der Kontrollgruppe wurden, von 2007 bis 2008, zum einen über die neurologische Abteilung der Asklepios Klinik Barmbek (n=76) zum anderen im Rahmen der Kooperation mit dem Instituto Auxologico Italiano der Universität Mailand (n=100) rekrutiert.

### **5.2 Messinstrumente**

Im Folgenden sollen die verwendeten Instrumente vorgestellt werden.

1. Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983)
2. Multiple Sklerose Inventar Cognition (MUSIC) (Calabrese, Kalbe & Kessler, 2004)
3. VR-(virtual reality)-Maze und VR-(virtual reality)-Road-Map Test (Morganti et al., 2007)

Des Weiteren wurden folgende soziodemografische Angaben erhoben: Geschlecht, Alter, Händigkeit, Schulabschluss, Erfahrung mit Computern, Erfahrung mit Computerspielen

Zur Erfassung der Ausprägung und Beschreibung neurologischer Ausfälle wird am häufigsten die Expanded Disability Status Scale (EDSS) von Kurtzke (Kurtzke, 1983) eingesetzt (Berlit, 2007; Flachenecker & Zettl, 2006).

Die einzelnen Funktionsbereiche wie Hirnstamm, Blase, Mastdarm, Zerebellum, Visus, Sensibilität, Motorik und mentale Funktionen werden dabei nach standardisiertem Vorgehen so untersucht, dass abschließend mittels eines Scores der Grad der Behinderung angegeben werden kann (Flachenecker & Zettl, 2006; Kurtzke, 1983; Wiethölter, 2006). Die Skala beginnt bei 0, „neurologische unauffällig“, „keine Behinderung“ und endet bei 10 welches im Manual als den „Tod verursacht durch MS“ ausdrückt (Wiethölter, 2006). Dabei werden auf der Skala von 1-3,5 Patienten beschrieben, welche weitgehend fähig sind zu gehen. Von 4-9,5 wird danach beurteilt, wie eingeschränkt die Patienten im Hinblick auf die Gehstrecke sind (Flachenecker & Zettl, 2006). Eine genaue Darstellung ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 5 Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (1983). Adaptiert nach Flachenecker und Zettl (2006).

---

0,0	normale neurologische Untersuchung (alle FS Grad 0)
1,0	keine Behinderung, minimale Zeichen in einem FS (Grad 1)
1,5	keine Behinderung, minimale Zeichen in mehr als einem FS (mehr als FS Grad 1)
2,0	minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere 0 oder 1)
2,5	minimale Behinderung in zwei FS (zwei FS Grad 2, andere 0 oder 1)
3,0	mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3, 0 oder 1) oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (Grad 2, andere 0 oder 1) und uneingeschränkt gehfähig
3,5	uneingeschränkt gehfähig, aber mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2 oder zwei FS Grad 5 oder 5 FS Grad 2 andere 0 oder 1
4,0	gehfähig ohne Hilfe für etwa 500 m, selbstständig, etwa 12 Stunden am Tag auf trotz relativ schwerer Behinderung mit einem FS Grad 4 (andere 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Schweregrade, die vorrausgegangene Schritte übersteigen
4,5	gehfähig ohne Hilfe für etwa 300 m, die meiste Zeit des Tages vollschichtig arbeitsfähig aber eventuell mit geringer Einschränkung oder Hilfe, relativ schwere Behinderung mit einem FS Grad 4 (andere 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Schweregrade
5,0	gehfähig ohne Hilfe oder Pause für etwa 200 m, Behinderung stark genug um alltägliche Aktivitäten zu beeinträchtigen (üblicherweise ein FS Grad 5, andere 0 oder 1) oder Kombinationen leichter Grade, die Schritte 4,0 überschreiten
5,5	gehfähig ohne Hilfe oder Pause für etwa 100 m, Behinderung stark genug, um volle Tagesaktivität zu beeinträchtigen üblicherweise ein FS (Grad 5, andere 0 oder 1) oder Kombinationen leichter Grade, die Schritte 4,0 überschreiten

---

---

*Fortsetzung Tabelle 5*

---

6,0	intermittierende oder konstante Gehhilfe benötigt um etwa 100 m weit zu gehen
6,5	konstante beidseitige Gehunterstützung benötigt um etwa 20 m ohne Pause zu gehen
7,0	unfähig, mehr als 5 m auch mit Hilfe zu gehen; weitgehend auf Rollstuhl angewiesen, fährt selbst im Rollstuhl und macht Transfer alleine; sitzt etwas 12 Stunden am Tag im Rollstuhl
7,5	unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen, auf Rollstuhl beschränkt, benötigt Hilfe beim Transfer, fährt selbst, kann nicht den ganzen Tag im normalen Rollstuhl sitzen, benötigt ggf. Elektrorollstuhl
8,0	weitgehend auf das Bett beschränkt, kann aber die meiste Zeit des Tages außerhalb sitzen, besitzt noch viele Funktionen zur Körperpflege, weitgehend gebrauchsfähige Arme
8,5	weitgehend für die meiste Zeit des Tages auf das Bett angewiesen, einige Funktionen der Arme und der Körperpflege erhalten
9,0	hilfloser bettlägeriger Patient, kann essen und kommunizieren
9,5	vollkommen hilfloser bettlägeriger Patient, unfähig effektiv zu kommunizieren zu essen oder zu schlucken
10	Tod durch MS

---

### **5.2.1 Multiple Sklerose Inventar Cognition (MUSIC)**

Zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde der MUSIC, ein Screeningverfahren von Calabrese et al. (2004), herangezogen. Er wurde an 158 gesunden und 80 MS-Patienten validiert und soll die Erfassung des kognitiven Status eines MS-Patienten ermöglichen.

Das Verfahren, welches sich in ca. 8-10 Minuten durchführen lässt, besteht aus fünf Testaufgaben und einer Fatigue-Skala, welche im Folgenden dargestellt werden sollen:

#### 1. Wortliste lernen

Den Patienten werden 10 Wörter vorgelesen. Dabei sollen sich so viele Wörter wie möglich gemerkt und unter Vernachlässigung der Reihenfolge wiedergegeben werden. Dieser Vorgang findet insgesamt zweimal mit denselben Wör-

tern statt, wobei nach jedem Durchgang der freie Abruf wiederholt wird. Es können bei dieser Aufgabe maximal 20 Punkte erreicht werden. Mit dieser Aufgabe wird die Fähigkeit erfasst, kurzfristig verbal dargebotene Informationen zu behalten bzw. wiederzugeben.

## 2. Wortliste Interferenzanfälligkeit

Bei diesem Untertest werden den Patienten erneut 10 Wörter dargeboten, wobei es sich diesmal um andere als in der vorherigen Aufgabe handelt. Auch hier sollen sich möglichst viele Wörter gemerkt und ohne Berücksichtigung der Reihenfolge bei der darauffolgenden Abfrage erinnert werden. Nach dem ersten Durchgang werden dieselben Wörter nochmals vorgelesen und es folgt eine erneute Abfrage. Der maximale Rohwert beträgt 10 Punkte. Untersucht wird, ob vorher gelernte Gedächtnisinhalte einen Einfluss auf neu erworbene Informationen haben.

## 3. Verbale Flüssigkeit

Die Patienten werden aufgefordert, innerhalb einer Minute so viele Begriffe zu zwei vorgenannten Kategorien zu nennen, wie möglich. Dabei sollen diese Wörter immer im Wechsel, also zunächst aus einer Kategorie dann aus der anderen Kategorie, benannt werden. Mit dieser Aufgabe soll die Geschwindigkeit der verbalen Produktionsfähigkeit, das semantische Gedächtnis, die Sprache als auch die exekutiven Funktionen und die kognitive Flexibilität, besonders vor dem Hintergrund der Kategorienwechsel, überprüft werden (Lezak, 1995).

## 4. Interferenz-Test

Der Untersucher bietet den Patienten eine Vorlage, auf der insgesamt 30 Tiere (Pferd, Hase, Katze, Schaf) in unterschiedlicher Reihenfolge abgebildet sind. Nun wird der Patient instruiert, schnellst möglich die Tiere zu benennen. Die dafür beanspruchte Zeit wird dabei gemessen. Im Anschluss wird erneut

eine Vorlage mit 30 Tierbildern offeriert, wobei diesmal in den Abbildungen jeweils eine nicht zum Tier passende Tierbezeichnung geschrieben steht. Nun sollen wiederholt die Tiere, unabhängig von den Wörtern, genannt werden. Die dafür verwendete Zeit wird festgehalten. Für das Ergebnis der ersten Vorlage gelten die gemessenen Sekunden. Die Auswertung der zweiten Vorlage erfolgt über folgenden Differenz: Vorlage eins minus Vorlage zwei.

#### 5. Wiederholte Abfrage der Wortliste

Der Patient wird aufgefordert die in der ersten Aufgabe gelernten Worte, ohne eine wiederholte Darbietung der Liste, frei zu reproduzieren. Der zu erreichende Höchstwert beträgt 10 Punkte und dient zur Überprüfung des Kurzzeitgedächtnisses.

#### Fatigue-Skala

Hier soll der Patient selbstständig seine Müdigkeit bzw. Erschöpfung in besonderen Lebensbereichen einschätzen. Dafür werden drei Bereiche dargestellt, bei denen eine Beurteilung auf einer Skala von 1 (trifft überhaupt nicht zu) bis 7 (trifft vollständig zu) ermöglicht wird: Erschöpfung verursacht durch körperliche Betätigung, die Beeinträchtigung durch Erschöpfung im familiären und sozialen Leben sowie bei der Arbeit, Erschöpfung durch geistige Tätigkeit. Der maximale Rohwert beträgt 21 Punkte.

Nach der Umkodierung und entsprechender Alters- und Fehlerkorrektur, ergibt sich eine Höchstpunktzahl von 30 Punkten, wobei die Auswertung der fünf Untertests unabhängig von der Fatigue-Skala erfolgt. Der Cut-off Wert für altersgemäße Leistungen liegt bei 20 Punkten, dabei kann im Intervall von 16 bis 19 Punkten von milden kognitiven Defiziten und im Intervall von 15-11 Punkten von einer Beeinträchtigung im mittleren Bereich ausgegangen werden. Merkliche kognitive Einbußen finden sich bei 10 Punkten oder weniger. Für die Fatigue-Skala ergibt sich ein Cut-off Wert von 10 Punkten, wobei ab

einer Punktzahl von 11 Punkten der Verdacht von vorhandenen Symptomen einer Fatigue besteht.

### **5.2.2 VR-(virtual reality)-Maze und VR-(virtual reality)-Road-Map Test**

Zur Beurteilung der topografischen Orientierungsleistung wurden der VR-(virtual reality)-Maze und VR-(virtual reality)-Road-Map Test eingesetzt, welche von Morganti et al. (2006) entwickelt wurden. Bestehend zum einen auf der Grundlage der Papier-Bleistift Version des Road-Map Tests und zum anderen auf dem Wisc-R Maze Untertest, welche jeweils entsprechend in eine computerbasierte 3D-Version umgewandelt wurden. Beide Tests werden im Folgenden dargestellt:

#### VR-(virtual reality)-Maze Test

Zunächst wird den Patienten die Papier-Bleistift Version eines Labyrinthes vorgelegt und die Zeit bis zum Ausgang festgehalten. Anschließend wird der Patient gebeten, ebenfalls unter Messung der Zeit, das äquivalente VR-(virtual reality)-Maze zu durchqueren. Dazu wird eine Karte mit dem entsprechenden Labyrinth zur Verfügung gestellt. Fehler werden aufgezeichnet. Dieser Vorgang wird jeweils bei allen Labyrinthen wiederholt. Für jedes VR-(virtual reality)-Maze ist ein Durchlauf bis zu 11 Minuten möglich.

#### VR-(virtual reality)-Road-Map Test

Bei dieser Aufgabe werden die Patienten aufgefordert eine aktiv erforschbare Stadt zu durchqueren. Als Unterstützung dient eine Stadtkarte, auf der ein dafür vorgesehener Weg, eingeteilt in 32 Etappen, eingezeichnet ist. Zeit und Fehler werden aufgezeichnet.

Das Untersuchungsinstrument wurde an 120 hirngesunden Probanden validiert. Um sicherzustellen, dass bei diesen keine kognitiven Beeinträchtigungen vorliegen, welche das topografische Gedächtnis der Probanden bei Bearbei-

tung des VR-(virtual reality)-Maze und des VR-(virtual reality)-Road-Map Test beeinflussen, wurden folgende neurologische Instrumente eingesetzt:

- Mini Mental State (MMST)
- CERAD Testbatterie
- Trail-Making-Test
- Tower of London
- Benton Line Orientation Test
- Corsi-Block-Tapping-Tests
- Corsi-Supra Span
- Manikin´s Test
- Behavioral Inattention Test

### **5.2.3 Stichprobenbeschreibung**

In der Stichprobenbeschreibung werden die MS-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich soziodemografischer Daten und Computererfahrung verglichen. Anschließend werden die speziellen Variablen (MUSIC), die sich auf die MS-Erkrankung beziehen, dargestellt.

Die Gruppe der MS-Patienten zeigt einen deutlich geringeren Altersmittelwert ( $M=39.23$ ,  $SD=7.62$ ) als die Kontrollgruppe ( $M=52.04$ ,  $SD=17.75$ ). Die Standardabweichung fällt ebenfalls in der Kontrollgruppe wesentlich höher aus als in der Patientengruppe. Diese höhere Standardabweichung ist nicht durch Ausreißer bedingt. Daher zeigt sich der Levene-Test signifikant ( $F=57.64$ ;  $p=.000$ ). Der t-Test für heterogene Varianzen weist ebenfalls ein signifikantes Ergebnis auf ( $t(214.1)=-7.64$ ;  $p=.000$ ).

Von den MS-Patienten nehmen 70% Medikamente. Die EDS-Skala liegt zwischen 0 und 7,5 Punkten ( $M=3.84$ ,  $SD=2.19$ ).

In Tabelle 6 sind die Verteilungen der soziodemografischen Daten der MS-Patienten und der Kontrollgruppe aufgeführt.

Unter den MS-Patienten gibt es etwas mehr Frauen als Männer. Während in der Kontrollgruppe das Geschlechterverhältnis nahezu ausgeglichen ist. In der

Kontrollgruppe sind die Altersgruppen zwischen 30 und 79 relativ ähnlich häufig besetzt. Im Gegensatz dazu sind über die Hälfte der MS-Patienten zwischen 30 und 39 Jahre. Die ältesten Patienten sind dabei unter 60 Jahre alt. Bezüglich der Erfahrung mit Computern geben die Personen der Kontrollgruppe häufiger an keine bzw. wenig Erfahrung mit Computern zu haben. Dieser Unterschied zeigt sich ebenfalls bei der Erfahrung mit Computerspielen: Die Kontrollgruppe hat weniger Erfahrung mit Computerspielen gemacht als die MS-Patienten. Der Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit zeigt bei der Erfahrung mit Computern und mit Computerspielen ein signifikantes Ergebnis. Beim Geschlecht wird knapp das 5% Niveau verfehlt.

Tabelle 6 Soziodemografische und klinische Daten der Personenstichprobe

		MS		KG		$\chi^2$	df	p
		n	%	n	%			
<b>Geschlecht</b>	weiblich	37	64.9	89	50.6	3.567	1	.059
	männlich	20	35.1	87	49.4			
<b>Alter</b>	20-29	4	7.0	21	11.9	13.918	3	.003
	30-39	34	59.6	30	17.0			
	40-49	12	21.1	35	19.9			
	50-59	7	12.3	25	14.2			
	60-69	0	.0	27	15.3			
	70-79	0	.0	27	15.3			
	80-89	0	.0	11	6.3			
<b>Erfahrung im Umgang mit Computern</b>	keine	0	0.0	11	18.3	31.939	2	.000
	wenig	6	10.5	9	15.0			
	mäßig	29	50.9	27	45.0			
	viel	22	38.0	13	21.7			
<b>Erfahrung mit Computerspielen</b>	keine	12	21.1	112	63.6	31.939	2	.000
	länger her	24	42.1	30	17.0			
	ja	21	36.8	34	19.3			

Im Folgenden werden die Verteilungen der Verlaufsformen und die Leistungen der MS-Patienten im MUSIC dargestellt.

Wie der Abbildung 1 zu entnehmen ist, wurden 12 Patienten mit der ärztlichen Diagnose primär schubförmiger Verlauf, 23 Patienten mit primär chronisch progredienten und 22 Patienten mit sekundär chronisch progredienten Verlauf untersucht.

Etwas über die Hälfte (n=30, 52.6%) der MS-Patienten weisen Leistungen im Normbereich des MUSIC auf. Mittelgradige (n=12, 21.1%) und leichte kognitive Dysfunktionen (n=11, 19.3%) weisen ca. 20% der Patienten auf und 7% (n=4) zeigen deutliche kognitive Dysfunktionen.

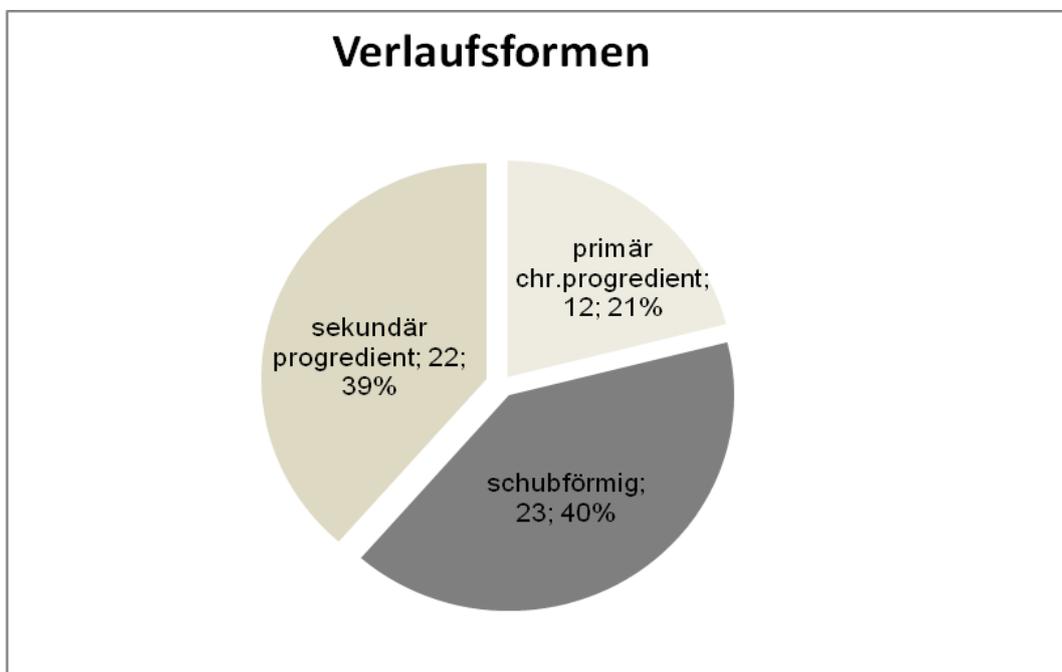


Abbildung 1 Verlaufsformen der MS

#### 5.2.4 Untersuchungsdurchführung

Die Patienten wurden nach Überprüfung der Befunde, einschließlich der ärztlichen Diagnosen, den entsprechenden Gruppen zugeordnet. Dann wurde zunächst der MUSIC durchgeführt. Es folgten die Papier- und Bleistiftversion der Labyrinth, der VR-(virtual reality)-Maze Test und der VR-(virtual reality)-Road-Map Test.

Der MUSIC wurde entsprechend der im Manual (siehe Anhang) angegebenen Anleitungen durchgeführt. Dann wurde die Papier- und Bleistiftversion der Labyrinth präsentiert und die Aufgabenstellung offeriert. Anschließend wurden die Patienten gebeten diese in eigenem Wortlaut zu wiederholen. So war es möglich sicherzustellen, dass die Aufgabe richtig verstanden wurde.

Beim VR-(virtual reality)-Maze Test und VR-(virtual reality)-Road-Map Test wurden die Patienten vor Bearbeitung der Aufgabe mit dem Navigieren unter Hinzunahme der vergrößerten Tastatur sowie dem Computerbildschirm (17 Zoll) vertraut gemacht. Die Patienten wurden ebenfalls angehalten, die Aufgabenstellung zu wiederholen. Insgesamt wies keiner der Patienten ausgeprägte Schwierigkeiten beim Hören auf. Die Patienten erhielten keine motivierenden Ansprachen.

## 6 Ergebnisse

Zunächst werden die korrelativen Beziehungen zwischen den Testleistungen der räumlichen Orientierungen der MS-Patienten und der Kontrollgruppe untersucht. Anschließend werden die Ergebnisse zu den Hypothesen dargestellt.

Die Korrelation zwischen dem VR-Maze Test und dem VR-Road-Map Test fällt deutlich höher aus (siehe Tabelle 7) als zwischen dem VR-Maze Test und den Labyrinthen in der Papier- und Bleistiftversion. Alle Korrelationen sind signifikant.

Tabelle 7 Korrelationen zwischen den Testleistungen

		Papier	VR-Maze
<b>VR-Maze</b>	Korrelation nach Pearson	.28	
	Signifikanz (2-seitig)	.000	
	N	233	
<b>VR-Road-Map</b>	Korrelation nach Pearson	.21	.64
	Signifikanz (2-seitig)	.001	.000
	N	229	229

1. Vergleich der topografischen Orientierung zwischen den MS-Patienten und der Kontrollgruppe.

Die MS-Patienten zeigen, im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der Papier- und Bleistiftversion wie auch beim virtuellen Labyrinth eine geringere durchschnittliche Anzahl geschaffter Labyrinthe (siehe Tabelle 8). Die Unterschiede zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen sind nach dem t-Test bei der Papier- und Bleistiftversion und beim virtuellen Labyrinth signifikant (Papier- und Bleistiftversion  $p=.015$ , virtuelles Labyrinth  $p=.000$ ). Bei der Papier- und Bleistiftversion sind die Standardabweichungen beider Gruppen geringer als bei dem VR-Maze Test. Die Kontrollgruppe weist beim VR-Maze Test eine höhere Standardabweichung im Vergleich zu den MS-Patienten auf, während es sich bei der Papier- und Bleistiftversion andersherum verhält. Diese höheren Standardabweichungen sind nicht durch Ausreißer bedingt. Der F-Test, welcher

zur Überprüfung der Varianzhomogenität dient, ist bei der Papier- und Bleistiftversion und beim VR-Maze Test signifikant (Papier- und Bleistiftversion  $p=.001$ , VR-Maze  $p=.000$ ) (siehe Tabelle 8). Daher wurde hier der t-Test für heterogene Varianzen herangezogen.

Tabelle 8 Vergleich MS-Patienten und Kontrollgruppe in der topografischen Orientierung und den Ergebnissen der t-Tests

	Gruppe	N	M	SD	F	p	t	df	p
<b>Paper</b>	<b>MS</b>	57	4.61	.70	11.141	.001	-2.489	89.0	.015
	<b>KG</b>	176	4.88	.65					
<b>VR-Maze</b>	<b>MS</b>	57	1.79	1.19	54.843	.000	-4.633	166.0	.000
	<b>KG</b>	176	2.81	2.05					
<b>VR-Road Map</b>	<b>MS</b>	54	13.35	9.69	2.493	.116	-1.245	227	.214
	<b>KG</b>	175	15.38	10.70					

Der Mittelwert der Kontrollgruppe beim Road-Map-Test ist höher als bei den MS-Patienten. Der Mittelwertunterschied ist nicht signifikant.

Wie bereits dargestellt ist die Gruppe der MS-Patienten im Durchschnitt jünger als die Kontrollgruppe, verfügt über mehr Computererfahrung und mehr Computerspielerfahrung. Bei der Erfahrung mit Computerspielen wurden zwei Gruppen unterschieden: Eine Gruppe mit keiner Erfahrung bzw. Erfahrung die schon länger her ist, und eine Gruppe mit Erfahrung. Im Folgenden werden diese beiden Gruppen getrennt und die Unterscheide zwischen den MS-Patienten und der Kontrollgruppe in den Leistungen zusätzlich im Rahmen der Kovarianzanalyse getestet. Dabei wurden das Alter und die Erfahrung mit Computern als Kovariaten aufgenommen.

Zunächst werden die Ergebnisse in der Gruppe der Personen dargestellt, die keine oder wenig Erfahrung mit Computerspielen haben ( $n=79$ ). Die beiden Gruppen unterscheiden sich in den Leistungen der Papier-Bleistift-Version auch in dieser Analyse signifikant  $F(1/75)=10.21$ ,  $p=.002$ ). Das Alter zeigte keinen signifikanten Einfluss  $F(1/75)=1.61$ ,  $p=.208$ ). Die Computererfahrung hingegen zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit der Testleistung der Papier-Bleistift Version  $F(1/75)=4.74$ ,  $p=.033$ ).

In der Gruppe der Personen mit Erfahrung in Computerspielen ( $n=38$ ) zeigt weder das Alter  $F(1/34)=0.27$ ,  $p=.608$ ) noch die Computererfahrung  $F(1/34)=0.22$ ,  $p=.641$ ) einen Einfluss. Der Haupteffekt des Faktors Gruppe verfehlt knapp das 5% Niveau  $F(1/34)=3.78$ ,  $p=.060$ ).

Bezüglich der Leistung im VR-Road-Map Test innerhalb der Gruppe mit keiner oder wenig Computererfahrung mit Computerspielen ist der Haupteffekt des Faktors Gruppe signifikant  $F(1/75)=77.71$ ,  $p=.000$ ). Das Alter  $F(1/34)=63.59$ ,  $p=.000$ ) und die Erfahrung  $F(1/34)=8.12$ ,  $p=.006$ ) steht im signifikanten Zusammenhang mit der Leistung des VR-Maze Test

In der Gruppe der Personen mit Computerspielerfahrung weist der Gruppenfaktor wiederum einen signifikanten Haupteffekt auf  $F(1/38)=52.08$ ,  $p=.000$ ). Die Computerspielerfahrung steht nicht im Zusammenhang mit der Leistung  $F(1/38)=0.52$ ,  $p=.475$ ), das Alter steht im Zusammenhang mit der Leistung des VR-Maze-Test  $F(1/34)=6.11$ ,  $p=.019$ ).

In der Gruppe der Personen mit wenig Erfahrung mit Computerspielen unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant in den Leistungen des VR-Road-Map Test  $F(1/78)=30.00$ ,  $p=.000$ ). Das Alter  $F(1/78)=13.55$ ,  $p=.000$ ) und die Computererfahrung  $F(1/78)=11.58$ ,  $p=.001$ ) steht im signifikanten Zusammenhang mit der Leistung im VR-Road-Map Test

In der Gruppe der Computerspielerfahrenen ist der Haupteffekt des Gruppenfaktors signifikant  $F(1/36)=9.72$ ,  $p=.004$ ). Weder das Alter  $F(1/36)=1.13$ ,  $p=.296$ ) noch die Computererfahrung  $F(1/36)=1.92$ ,  $p=.175$ ) zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Leistung im VR-Road-Map Test.

## 2. Unterschiede zwischen den Verlaufsformen hinsichtlich der Test-Performanz der topografischen Orientierung

Die Patienten mit der Verlaufsform sekundär progredient zeigen beim VR-Maze Test den höchsten Mittelwert, während die Patienten mit dem schubförmigen Verlauf den geringsten durchschnittlichen Wert zeigen (siehe Tabelle 9). Bei der Papier- und Bleistiftversion als auch beim Road-Map Test weisen die Patienten mit dem sekundär progredienten Verlauf den höchsten, die mit dem schubförmigen Verlauf den geringsten Durchschnittswert auf. Die Einfaktorielle Varianzanalyse führt bei dem Papier-Bleistift -Test zu einem sig-

nifikanten Ergebnis. Um genauer abzuklären, welche Mittelwerte sich bei der Papier- und Bleistiftversion unterscheiden und aufgrund der Heterogenität der Fehlervarianz wird als Post-hoc-Test der Tamhane-Test gewählt. Beim Mittelwertvergleich zwischen dem sekundär schubförmigen und dem schubförmigen Verlauf wird knapp die Signifikanz verfehlt ( $p=.058$ ).

Tabelle 9 Unterschiede in der Testperformanz und der topografischen Orientierung zwischen den Verlaufsformen

		<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>N</b>	<b>F<sub>(2/54)</sub></b>	<b>p</b>	<b><math>\eta^2</math></b>
<b>VR-Maze</b>	primär chr. progredient	1.92	1.24	12	.679	.511	.03
	schubförmig	1.57	1.20	23			
	sekundär progredient	1.95	1.17	22			
<b>Paper</b>	primär chr. progredient	4.67	.49	12	3.347	.043	.11
	schubförmig	4.35	.93	23			
	sekundär progredient	4.86	.35	22			
<b>VR-Road-Map</b>	primär chr. progredient	12.33	9.56	12	1.047	.358	.04
	schubförmig	11.57	9.11	21			
	sekundär progredient	15.71	10.28	21			

Nach dem Levene-Test, ist die Fehlervarianzhomogenität bei der Papier- und Bleistiftversion nicht gegeben ( $F(2/54)=5.884$ ,  $p=.005$ ). Aufgrund der grafischen Analyse der Verteilung der Leistungen bei der Papier- und Bleistiftversion in Form eines Boxplots, ist die höhere Standardabweichung in der Gruppe der schubförmigen durch einen Extremwert im unteren Bereich bedingt. Die Leistungsunterschiede zwischen den Gruppen der Papier- und Bleistiftversion werden nochmal mit dem Kruskal Wallis Test überprüft, (da die Fehlerva-

rianzhomogenität nicht gegeben ist) der ebenfalls ein signifikantes Ergebnis zeigt ( $\chi^2(2)=6.439$ ,  $p=.040$ ).

3. Korrelation zwischen dem allgemeinen kognitiven Leistungsniveau (MUSIC) und der Test-Performanz der topografischen Orientierung.

Das allgemeine kognitive Leistungsniveau korreliert weder mit dem VR-Maze Test ( $r=-.01$ ,  $n=57$ ,  $p=.948$ ), dem VR-Road-Map Test ( $r=.03$ ,  $n=54$ ,  $p=.810$ ) noch mit der Papier- und Bleistiftversion ( $r=.11$ ,  $n=57$ ,  $p=.438$ ).

4. Interferenzleistung als Prädiktor für die topografische Orientierung.

Die Interferenz steht nicht mit der Leistung des VR-Maze Test im Zusammenhang ( $r=.02$ ,  $n=57$ ,  $p=.885$ ). Mit dem VR-Road-Map Test ergibt sich eine leicht negative Korrelation ( $r=-.10$ ,  $n=54$ ,  $p=.454$ ), die ebenfalls nicht signifikant ist. Bei der Interferenz besteht ein Extremwert im oberen Bereich. Deshalb wurden diese Zusammenhänge noch einmal mit der Rangkorrelation nach Spearman ermittelt. Diese fallen ähnlich niedrig aus (Interferenz und VR-Maze Road-Map-Leistung:  $r_{SP}=.08$ ,  $n=57$ ,  $p=.558$ , Interferenz und VR-Map-Leistung:  $r_{SP}=-.10$ ,  $n=54$ ,  $p=.462$ ).

## **7 Diskussion**

### **7.1 Interpretation der Ergebnisse**

Die vorliegende Studie diente zur Überprüfung der Fragestellung, inwiefern sich an Multiple Sklerose erkrankte Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollstichprobe in ihrer topographischen Orientierung unterscheiden und ob sich Unterschiede in den Verlaufsformen der Multiplen Sklerose abbilden.

#### **Vergleich der topografischen Orientierung von an MS erkrankte Patienten mit der gesunden Normstichprobe**

In der Literatur lassen sich im Zusammenhang mit MS-Patienten vornehmlich Studien zur kognitiven Leistungsfähigkeit in den Bereichen Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Langzeitgedächtnis, exekutive Funktionen und intellektuelle Fähigkeiten finden. Andere kognitive Leistungen wie die topografische Orientierung finden eher wenig Beachtung.

Nach Engel, Greim und Zettl (2005) sind kognitive Einschränkungen (u.a. exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, handlungspraktische Intelligenz) bei MS Patienten in verschieden starker Form ausgeprägt, es wird von einer eher stabilen Orientierung ausgegangen.

Vleugels et al. (2000), welche zur Überprüfung der visuellen räumlich Wahrnehmungsfähigkeit bei an MS erkrankten Patienten eine Reihe neuropsychologischer Aufgaben heranzogen (z.B. VOSP, BORB) wiesen in ihrer Untersuchung Beeinträchtigungen bei der erkrankten Patientengruppe nach. Auch andere Studien deuten auf visuell räumliche sowie auf visuokonstruktive Einbußen bei MS-Patienten hin (Haase et al., 2003; Rao et al., 1991b).

Im Rahmen der Überprüfung der ersten Hypothese zeigte sich zum einen, dass die an MS erkrankten Patienten im VR-Maze Test eine signifikant schlechtere Leistung (geringere Anzahl an geschafften Labyrinthen) aufweisen als die gesunde Kontrollstichprobe. Zum anderen erreichte die gesunde Kont-

rollstichprobe im VR-Road-Map Test eine durchschnittlich höhere Anzahl an geschafften Etappen beim durchqueren der virtuellen Stadt. Das bedeutet, auch in diesem Test wurden von der gesunden Kontrollgruppe bessere Leistungen im Hinblick auf die topografische Orientierung erzielt.

Dieses Ergebnis bestätigt die Vermutung, dass es durch MS zu einer Einschränkung der topografischen Orientierung kommen kann. Die Konsequenzen dieser Beeinträchtigung können sich in vielen Lebensbereichen äußern. Die topografische Orientierung kann einen wichtigen Teilaspekt in Bezug auf die Fahrtauglichkeit darstellen und bei Einschränkungen zu einer Verunsicherung beim Fahrverhalten führen. Möglicherweise, wenn beim Anfahren eines bestimmten Ziels auf einer Straßenkreuzung die Entscheidung getroffen werden muss, ob nach rechts oder links abgebogen werden soll, oder Landmarken nicht mehr richtig identifiziert werden können. Somit ist einhergehend mit der Beeinträchtigung von Orientierung auch das Nicht-finden eines anvisierten Anfahrtpunktes denkbar. Die beschriebenen Konsequenzen können einen massiven Einfluss auf die eigene Mobilität und Flexibilität haben. Zum einen im beruflichen Alltag, sodass bestimmte Tätigkeitsfelder nicht mehr ausgeführt werden können, zum anderen können möglicherweise soziale Kontakte nicht mehr entsprechend gepflegt, vorher getätigte Freizeitaktivitäten nicht mehr ausgeübt werden. Durch die Folgen der kognitiven Einschränkungen mit denen sich die Patienten neben den motorischen Defizienten auseinandersetzen müssen, kann es bei den MS-Patienten zu einem gesteigerten Kränkungs- und Hilflosigkeitserleben kommen und u.a. vor dem Hintergrund der Ungewissheit hinsichtlich des Krankheitsverlaufes (Pusswald & Vass, 2006) in depressiven Symptomen münden. In einer Studie von Chwastiak et al. (2002) schätzen sich 41.8% der an MS erkrankten Patienten als depressiv ein. Depressionen führen sehr häufig zu sozialem Rückzug und damit gleichzeitig zur Verminderung positiver Stimuli (z.B. soziale Kontakte), was wiederum die depressive Symptomatik verstärkt. Die Einschränkung der Lebensqualität bei MS Patienten, welche an dieser Stelle verdeutlicht wird, spiegelt die hohe Alltagsrelevanz der Betrachtung dieses spezifischen kognitiven Teilaspekts wieder.

Die vorliegenden Ergebnisse ähneln den Ergebnissen von Kindsmueller, Kaindl, Schuri und Zimmer (1999). Sie verglichen in ihrer Studie eine Gruppe von Patienten mit Hirnschädigungen (u.a. Schädel-Hirn Trauma, entzündliche Hirnerkrankungen) mit einer gesunden Kontrollgruppe in Bezug auf die topografische Orientierung. Dabei zeigten die Patienten mit einer Hirnschädigung signifikant schlechtere Leistungen als die Kontrollgruppe. Die Patienten wurden instruiert sich einen bestimmten Weg in einem Klinikgebäude einzuprägen. Im Anschluss wurde überprüft, ob der richtige Weg gegangen wurde. Zudem wurde die Anzahl der falschen Wegentscheidungen notiert. Ein zweiter Durchgang erfolgte nach 24 Stunden. Die Navigationsaufgabe von Kindsmueller et al. (1999) ist vergleichbar mit dem VR-Maze Test. Die Einprägungsphase erfolgt in dem die Patienten den Weg durch das Labyrinth auf dem Papier durchqueren. Dann folgt das Navigieren durch das virtuelle Labyrinth. Bei Kindsmueller et al. (1999) stellt sich die Frage nach der praktischen Umsetzung. Dabei erscheint es möglicherweise schwierig für die Erfassung der räumlichen Orientierung die passende Umgebung darzubieten und unter dem Aspekt eine entsprechende Objektivierbarkeit und gegebenenfalls die Vergleichbarkeit verschiedener Stichproben herzustellen. Demgegenüber ist ein PC-gestützter Test frei von diesen Schwierigkeiten.

Eine mögliche Erklärung für die schlechteren Leistungen bei den MS-Patienten in der vorliegenden Untersuchung könnten Läsionen im Hippocampus (rechts oder links) sein, welche zu topografischen Störungen und damit zu Defiziten hinsichtlich des Navigierens im dreidimensionalen Raum führen können (Kerkhoff, 2006b). Weiterhin zeigt die Studie von Schinanzi et al. (2013), dass die Größe des rechten posterioren Hippocampus zu unterschiedlichen Leistungen führen kann. Daneben erscheint interessant, dass die Strategien, welche beim Navigieren eingesetzt werden wahrscheinlich einen Einfluss auf die graue Substanz des Hippocampus haben (Konishi & Bohbot, 2013). Roosendaal et al. (2010) untersuchten bei MS-Patienten die funktionelle Konnektivität bezüglich des Hippocampus. Dabei fanden sie Defizite bei MS-Patienten mit stärker ausgeprägter hippocampaler Atrophie, wobei die Patienten im Hinblick auf das räumliche Gedächtnis keine Einschränkungen

gen zeigten (Roosendaal et al., 2010). Untersuchungen deuten außerdem daraufhin, dass auch das Cerebellum an Prozessen der räumlichen Orientierung beteiligt ist (Rocheffort, Lefort & Rondi-Reig, 2013). Da dieses bei MS-Patienten auch betroffen und mit Leistungseinschränkungen einhergehen kann (Valentino et al., 2009), könnte dies ebenfalls als Erklärung mit herangezogen werden.

Weiterhin wurde gezeigt, dass die topografische Orientierung bei älteren Menschen abnimmt (Morganti et al., 2009). Dies spiegelt sich ebenfalls in der vorliegenden Studie bei den an MS erkrankten Patienten wieder, welche im Vergleich jünger sind als die gesunde Kontrollstichprobe. Möglicherweise ist dies ein Hinweis darauf, dass ältere Patienten größere Schwierigkeiten mit computergestützten Testverfahren haben als jüngere. Dabei ist zu beachten, dass Leistungsunterschiede im fortgeschrittenen Alter generell auch in anderen Bereichen wieder zu finden sind. Diese reichen von kognitiven bis zu motorischen Fähigkeiten. Auch wenn es um das Neuerlernen von Dingen geht, finden sich Unterschiede. Um in der vorliegenden Untersuchung Verzerrungen durch das Alter auszuschließen, wurde eine Kovarianzanalyse (bei der das Alter als Kovariate mit aufgenommen wurde) durchgeführt. Die Unterschiede zwischen den an MS erkrankten Patienten und der gesunden Kontrollgruppe bleiben in dieser Studie, unabhängig vom Alter, dennoch signifikant.

Insgesamt muss beachtet werden, dass kaum von einem Zusammenhang zwischen körperlichen Beeinträchtigungen, operationalisiert über die EDS-Skala, und kognitiven Defiziten ausgegangen werden kann. Somit kann es vorkommen, dass bei stark ausgeprägten kognitiven Defiziten nur geringe körperliche Einschränkungen vorhanden sind, wie auch anders herum (Engel et al., 2005). Dies erscheint erstaunlich vor dem Hintergrund, dass Studien einen Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und kognitiven Einschränkungen zeigen (Heesen et al., 2010). Insbesondere im Hinblick auf die Vermutung, dass ausgeprägte körperliche Beeinträchtigungen mit Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags einhergehen und diese erhöhten Anforder-

derungen und Einschränkungen zu Depression führen können. Nach Pussvald und Vass (2004) korreliert das Ausmaß der Depression deutlich mit dem Schweregrad der MS. Weiterhin wurden im Zusammenhang mit Depressionen Veränderungen im Hippocampus festgestellt (Campbell, Marriott, Nahmias & MacQueen, 2004; McKinnon, Yucel, Nazarov & MacQueen, 2009; Videbech & Ravnkilde, 2004). Wie in der Literatur beschrieben scheinen hippocampale Veränderungen eine Ursache für topografische Orientierungsstörungen zu sein. Somit wäre denkbar, dass depressive Symptome auch einen Einfluss auf die topografischen Orientierungsleistung haben könnten. Da bei den Patienten die an der vorliegenden Studie teilgenommen haben keine psychiatrische Diagnose vorlag, wurde Depressivität nicht erhoben. Der extreme Leidensdruck der MS-Patienten, welcher während der Erhebung deutlich wurde, deutet jedoch auf eine depressive Symptomatik hin. Somit erscheint es sinnvoll diese in folgende Studien mit zu erheben, beispielsweise mit dem Beck-Depressions-Inventar (BDI).

### **Unterschiede zwischen den Verlaufgruppen hinsichtlich der Test-Performanz im Bezug auf die topografische Orientierung**

In der vorliegenden Studie haben die MS Patienten mit einem schubförmigen Verlauf in allen drei Aufgabenbereichen zur topografischen Orientierung (VR-Maze, VR-Road-Map, Papier- Bleistiftversion) einen geringeren Mittelwert und zeigen somit eine geringere Leistung als die MS-Patienten mit einem primär chronisch progredienten und sekundär chronisch progredientem Verlauf. Weiterhin zeigen die Patienten mit dem sekundär chronisch progredientem Verlauf bessere topografische Orientierungsleistungen als die Patienten mit dem primär chronischen progredienten Verlauf.

Demgegenüber wird in den meisten Untersuchungen daraufhin gewiesen, dass MS Patienten mit schubförmigem Verlauf weniger kognitiv beeinträchtigt sind als Patienten mit chronisch progredientem Verlauf (Beatty, Goodkin, Monson & Beatty, 1989; Heaton et al., 1985; Rao et al., 1991a). Zudem wird darauf hingedeutet, dass Patienten mit einem sekundärer progredientem Verlauf eher kognitive Einschränkungen vorweisen als Patienten mit chronisch

progredienten Verlauf (Comi et al., 1995; Engel et al., 2005; Huijbregts et al., 2004).

Dies zeigen unter anderem Patienten mit schubförmigem Verlauf in den Bereichen Lernen und Gedächtnis im Vergleich zu MS-Patienten mit chronisch progredientem Verlauf. Patienten mit sekundär chronisch progredientem Verlauf sind dagegen in diesem Funktionsbereich am stärksten beeinträchtigt. Dies zeigt sich ebenfalls in Gedächtnisleistungen die den Alltag betreffen (Calabrese, 2000). Auch im Bereich Aufmerksamkeit weisen Patienten mit schubförmigem Verlauf die geringsten Einschränkungen auf. Zwischen den chronischen Verlaufsformen zeigen sich dagegen kaum Unterschiede (Foong et al., 1997; Huijbregts et al., 2004).

Zum einen wird davon ausgegangen, dass die globale Hirnatrophie für die kognitive Funktionsfähigkeit eine wichtige Rolle spielt. Andererseits wird vermutete, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Hirnläsionen und bestimmter kognitiver Störungen existiert (Engel, Greim & Zettl, 2007).

Bei MS-Patienten liegen laut Studienlage weiterhin ausgeprägter Defizite im Bereich der exekutiven Fähigkeiten vor. Insbesondere bei Patienten mit chronisch progredienten Verläufen. Dabei scheinen die Einschränkungen bei sekundär chronisch progredientem Verlauf ebenfalls am stärksten ausgeprägt zu sein (Arnett et al., 1997; Beatty et al., 1989).

Die intellektuellen Fähigkeiten scheinen sich insgesamt nur leicht zu verringern. Wobei Patienten mit chronisch progredienten im Vergleich zu schubförmigen Verläufen stärker betroffen sind (Canter, 1951; Heaton et al., 1985; Ivnik, 1978; Patti et al., 1998).

Auch in Studien zu visuell räumlichen und visuokonstruktiven Störungen im Zusammenhang mit MS wurde bei den Patienten mit sekundär chronisch progredientem Verlauf größere Defizite im Vergleich zu Patienten mit chronisch progredientem Verlauf festgestellt (Comi et al., 1995; Haase et al., 2003).

Nur die Ergebnisse von Wachowius et al. (2005) ähneln den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Sie überprüften exekutive Funktionen, Gedächtnis und

Aufmerksamkeit von MS-Patienten mit primär chronischen Verlauf und sekundär chronischem Verlauf und verglichen diese. Die Patienten mit dem sekundär chronisch progredienten Verlauf zeigten dabei geringere Beeinträchtigungen. Dabei muss beachtet werden, dass die Ergebnisse nicht signifikant sind. Die eingesetzten Testverfahren sind angelehnt an die Verfahren der oben beschriebenen Studien. Möglicherweise spielt die etwas kürzere Krankheitsdauer der MS-Patienten, im Vergleich zu anderen Studien eine Rolle. Interessant wäre möglicherweise daher in folgenden Studien den Einfluss der Dauer der Erkrankung mit einzubeziehen.

Vermutlich ist von mehreren Erklärungsansätzen auszugehen warum sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie von fast allen anderen Untersuchungen unterscheiden. Zum einen wurden in den bisherigen Untersuchungen vorwiegend Teilaspekte der topografischen Orientierung berücksichtigt. Diese setzt sich aber wie schon beschrieben (Seite 3-4) aus verschiedenen mentalen und weiteren beeinflussenden Faktoren zusammen und erscheint dadurch deutlich komplexer als gegebenenfalls angenommen. Zum anderen gibt es Unterschiede hinsichtlich des Studiendesigns. Vornehmlich kamen in den bisherigen Untersuchungen Papier-Bleistift Tests zum Einsatz. In der vorliegenden Untersuchung kam dagegen ein Instrument zum Einsatz, welches sich insbesondere durch seine Dreidimensionalität von anderen Testverfahren unterscheidet. Es sollte jedoch nicht unberücksichtigt bleiben, dass die 3-D Umgebung des VR-Maze Test und des VR-Road Test auch dazu führen kann, dass das Instrument eine erhöhte Schwierigkeit mit sich bringt, was sich auch in den Leistungen widerspiegeln kann.

Insgesamt scheint die kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf eher stabil zu bleiben. Bei MS-Patienten mit chronisch progredienten Verlauf scheinen sich dagegen Aufmerksamkeit als auch verbale Gedächtnisleistungen in der longitudinalen Entwicklung zu verschlechtern (Amato, Ponziani, Siracusa & Sorbi, 2001; Feinstein et al., 1992; Patti et al., 1998). In diesem Zusammenhang wäre es ebenfalls interessant zu schauen wie sich die topografische Orientierungsleistung innerhalb der Verlaufgruppen über einen längeren Zeitraum verhält.

## **Das allgemeine kognitive Leistungsniveau korreliert mit der Test-Performanz der topografischen Orientierung**

In der durchgeführten Studie ergibt sich keine Korrelation zwischen dem allgemeinen kognitive Leistungsniveau, welches mit dem Screeningverfahren von Calabrese et al. (2004) erhoben wurde und dem VR-Maze Test. Auch zwischen dem kognitive Leistungsniveau und VR-Road Map Test ergibt sich keine Korrelation. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die erfassten kognitiven Fähigkeiten Merkfähigkeit, Kurz- und Langzeitgedächtnis, Interferenzanfälligkeit und mentale Flexibilität nicht, wie vermutet, in einem Zusammenhang mit der topografische Leistung stehen. Des Weiteren sollte beachtet werden, dass im VR-Maze Test als auch im VR-Road Map Test keine Landmarken verwendet wurden um eine Konfundierung mit dem Bereich Merkfähigkeit zu vermeiden.

Darüber hinaus deuten die Ergebnisse in der MS-Forschung daraufhin, dass kognitive Beeinträchtigungen von MS Patienten einen Einfluss auf das Auto-fahrvermögen haben. Dabei neigen die betroffenen Patienten, neben weiteren Schwierigkeiten im Rahmen ihres Fahrvermögens, auch zu einem erhöhtes Unfallrisiko (Kotterba et al., 2003; Lincoln & Radford, 2008; Lings, 2002; Schultheis, Garay, Millis & Deluca, 2002; Schultheis et al., 2010; Schultheis et al., 2009). Wobei die MS-Patienten unter anderem Beeinträchtigungen in ihren exekutiven Funktionen zeigten. Diese wurden von Lincoln und Radford (2008) mit dem Stroke Drivers Screening Assessment (SDSA), von Schultheis et al. (2002) mittels Stroop- und Trail- Making-Test erfasst. Schultheis et al. (2007) dagegen zeigen in ihrer Untersuchung, dass besondere kognitive Defizite im Bereich des visuell-räumliche Lernens und Wiedergebens, gemessen mit dem Spatial Recall Rest (SPART 7/24) und im Bereich der Informationsverarbeitung, ermittelt mit dem Symbol Digit Modalities Test (SDMT), einen Vorhersagewert für das Fahrverhalten darstellen.

Akinwuntan et al. (2013) untersuchten Prädiktoren hinsichtlich der Fahrfähigkeit von MS-Patienten. Dabei fanden sie ebenfalls Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der von ihnen eingesetzten Testbatterie, die sich aus verschiedenen kognitiven Leistungstests (u.a. Strooptest: Test zur Inhibitionsfä-

higkeit; Useful Field of View Test (UFOV): Test zur Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeit; Rey-Osterreith-Complex- Figure (ROCF): Test zur räumlich visuellen Konstruktion und visuellen Gedächtnisleistung; Trail Making Test (TMT-A&B): Test zur Überprüfung der Verarbeitungsgeschwindigkeit und kognitiven Flexibilität) zusammensetzt, den Ergebnissen der Tests zum Kontrastsehen, zur Tiefenwahrnehmung, zur Erholung nach Blendung und den praktischen Fahrleistungen von MS-Patienten.

Auch in der Metaanalyse von Reger et al. (2004) gibt es Hinweise darauf, dass räumliche Fähigkeiten bei neurologisch beeinträchtigten Patienten ein wichtiger Prädiktor hinsichtlich der Fahrtüchtigkeit sein können .

Es wäre interessant zu sehen, welchen Einfluss die topografische Orientierungsleistung auf die Fahrfähigkeit bei MS-Patienten hat. Geht man von der Annahme aus, dass in diesem Bereich ebenfalls Beeinträchtigungen bestehen, könnte dies auch eine Erklärung für die oben beschriebenen Ergebnisse sein.

### **Die Interferenzleistung ist ein Prädiktor für die topografische Orientierungsleistung**

In den Ergebnissen der verfassten Studie ergibt sich kein Zusammenhang zwischen der Interferenzleistung (überprüft mit dem MUSIC) und VR-Maze Test. Zudem zeigt sich eine leicht negative Korrelation ( $r=-10$ ) zwischen der Interferenzleistung und dem VR-Road Map Test.

Da sich auf bivariater Ebene keine signifikanten Korrelationen ergeben haben wurde auf eine Regressionsanalyse verzichtet.

Demgegenüber ergibt sich in der Studie von Akinwuntan et al. (2013) zwischen dem Stroop-Test (an den der Interferenztest von Calabrese et al. 2004 angelehnt ist) und der Fahrleistung der MS-Patienten ein signifikanter Zusammenhang. Dabei muss beachtet werden, dass in der untersuchten Stichprobe von Akinwuntan et al. (2013) im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung nur Patienten mit einer schubförmigen MS untersucht worden sind. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre außerdem die Ausführlichkeit des

eingesetzten Testverfahren (Stroop Color und Word-Test). In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Screeningverfahren eingesetzt.

Screeningverfahren sind ökonomisch einsetzbar und geben einen breiten Überblick über die wichtigsten Facetten der Leistungsfähigkeit. Zudem ermöglichen sie häufig eine frühe Identifikation von Beschwerden. Dennoch ist dabei eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Leistungskomponenten eher schwierig. Möglicherweise erklärt dies, dass auch ein Screening-Verfahren wie der MUSIC die einzelnen kognitiven Subkomponenten nicht so wiedergeben kann, wie eine ausführlichere Testung.

Dennoch lässt sich der MUSIC für einen Überblick über die einzelnen Leistungsbereiche sehr gut einsetzen.

Zudem gab es auch von den Patienten eine positive Rückmeldung zu diesem Screeningverfahren. Zum Einen weil er in nur kurzer Zeit durchführbar war, zum Anderen weil den Patienten zeitnah, aufgrund der einfachen Möglichkeit den Test auszuwerten, ein Testergebnis präsentiert werden konnte an dem nahezu alle Patienten interessiert waren.

Vor diesem Hintergrund wäre es daher sinnvoll für weitere Studien, in denen mögliche Prädiktoren für die topografische Orientierungsleistung erfasst werden sollen, detailliertere Tests einzusetzen. Dies war aus Zeitökonomischen Gründen sowie im Hinblick auf die Zumutbarkeit gegenüber den Patienten nicht möglich.

## **7.2 Allgemeine Diskussion und Ausblick**

An der Studie nahmen insgesamt 57 Patienten teil. Diese setzten sich zusammen aus 12 Patienten mit der ärztlichen Diagnose primär schubförmiger Verlauf sowie aus 23 Patienten mit der Diagnose primär chronisch progredienten und aus 22 Patienten mit der Diagnose sekundär chronisch progredienten Verlauf. Zur Bestimmung des Schweregrad wurde die EDS-Skala von Kurtzke (1983) eingesetzt. Ursprünglich war geplant Patienten zwischen 30 und 39 Jahren mit einem EDS zwischen 2,5 und 3,5, was nach Kurtzke (1983) die minimale Behinderung (in zwei Funktionsbereichen) bis hin zur uneinge-

schränkten Gehfähigkeit (mit mäßiger Behinderung) beschreibt, zu untersuchen, um die Vergleichbarkeit zu erhöhen. Diese strengen Kriterien hätten jedoch zu einer sehr kleinen Stichprobe geführt, welche die Aussagekraft der Ergebnisse gesenkt hätte. Somit wurden außerdem 4 Patienten zwischen 20 und 29 Jahren, 12 Patienten zwischen 40 und 49 Jahren und 7 Patienten zwischen 50 und 59 Jahren in die Studie einbezogen. In der Stichprobe der vorliegenden Untersuchung liegt daher eine große Altersvarianz vor, welche auch die Varianz im Hinblick auf die Ergebnisse erklären könnte.

Wünschenswert wäre daher im Hinblick auf weitere Studien ein Kohortenvergleich mit gleichgroßen Stichproben anzustreben. So würde zudem die Wahrscheinlichkeit für signifikante Ergebnisse steigen. Außerdem könnten Verzerrungen, welche einen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben können, damit eingeschränkt werden.

Weiterhin bleibt fraglich, ob die EDS-Skala als Schweregradeinschätzung sinnvoll ist, da sich kaum Zusammenhänge zwischen motorischen Defiziten von MS-Patienten und kognitiven Einschränkungen finden lassen (DeLuca, Barbieri-Berger & Johnson, 1994). Ebenfalls, ob diese Kriterien im Zusammenhang mit der ärztlichen Diagnose bezogen auf die jeweilige Verlaufsform ausreichend sind. Dabei ist ebenfalls zu beachten, dass es sich bei der EDS-Skala um ein Fremdrating-Verfahren handelt und es möglicherweise zu Verzerrungen kommen kann. Um diese auszuschließen, wäre es in der vorliegenden Studie sinnvoll gewesen einen Neuroradiologen mit einzubeziehen. Dies war leider aus ökonomischen und organisatorischen Gründen nicht möglich. Für weitere Studien sollte eine entsprechende Beurteilung jedoch in Erwägung gezogen werden.

Des Weiteren sollten in künftigen Studien depressive Symptome mit erhoben werden, da diese wie schon beschrieben einen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten haben können. Dies ist hier nicht erfolgt, da sich auf die ärztliche Diagnose verlassen wurde.

Hinsichtlich der Auswahl der Instrumente wäre weiterhin zu überlegen, Testverfahren einzusetzen, welche die einzelnen Leistungsbereiche breiter wiedergeben. So könnten gegebenenfalls relevante Prädiktoren differenzierter

erfasst werden. Dies schien jedoch bei der vorliegenden Untersuchung, insbesondere im Hinblick auf die Zumutbarkeit hinsichtlich der Dauer der Testung, gegenüber den Patienten nicht umsetzbar. Vor diesem Hintergrund wäre daher zu überlegen, einzelne Tests herauszugreifen oder einen weiteren Untersuchungstermin in Erwägung zu ziehen.

Insgesamt wurden die Tests zur topografischen Orientierung von fast allen Patienten vermutlich auch dadurch, dass sie im Rahmen eines neuen Mediums präsentiert worden sind, als abwechslungsreich wahrgenommen. Bei dem VR-Maze Test war jedoch auffällig, dass die Patienten denen die Aufgabe schwerer fiel, häufiger nach dem Absolvieren des ca. dritten Labyrinths, weniger motiviert waren auch die letzten beiden Labyrinth zu durchqueren. Somit könnte es in dem Testverfahren zu unterdurchschnittlichen Leistungen kommen, welche dann eher Ausdruck mangelnder Motivation anstatt kognitiver Defizite sind. In weiteren Studien wäre daher auch die Anzahl der Labyrinth welche eingesetzt werden sollen, zu überdenken. Zudem könnte in Betracht gezogen werden nach Beendigung der Testaufgaben die Motivation der Patienten zu erheben um evaluieren zu können, welchen Einfluss diese auf die Leistung hatte.

Bei dem VR-Road-Map Test war der Start nicht mit dem Ausgangspunkt der ausgehändigten Karte identisch. Dies stellte sich als ungünstig dar, da der Testleiter bei jedem Patienten den Ausgangspunkt im VR-Road-Map Test vorbereiten musste, bevor dieser beginnen konnte. Hinsichtlich dieser Erfahrungswerte erscheint es sinnvoll diesen Punkt im Computerprogramm vor dem nächsten Einsatz zu überarbeiten. Auch das Überwachen und Aufzeichnen von Entscheidungswegen, um zu erfassen ob allozentrische oder egozentrische Defizite vorhanden sind, wäre im Rahmen einer Überarbeitung des Computerprogramms aufschlussreich.

Zu überlegen wäre weiterhin, ob es möglich wäre, die Tests so zu modifizieren, dass die Durchführung auch unabhängig von einem Testleiter möglich ist. So könnten beispielsweise mehrere Patienten gleichzeitig an der Testung teilnehmen was eine ökonomischere Durchführung erlauben würde und damit auch das Heranziehen größerer Stichproben erleichtern würde. Auch könnten

dadurch Verzerrungen umgangen werden, welche womöglich dadurch entstehen, dass sich der Testleiter neben dem Patienten befindet und dieser sich dadurch unter Druck fühlen könnte. Dafür wäre es außerdem wichtig, dass das Programm dem Patienten ein Signal gibt, wenn er die virtuelle Stadt bzw. das jeweilige Labyrinth fertig durchlaufen hat, um Missverständnisse hinsichtlich des Zielpunktes zu vermeiden.

In Bezug auf die vergrößerte Tastatur, welche den Patienten zur Verfügung gestellt wurde, stellte sich heraus dass es vermutlich sinnvoll wäre alle weiteren Tasten, welche für das Durchlaufen des computeranimierten Tests nicht unbedingt notwendig sind, zu deaktivieren. Einige Patienten schienen kurzfristig verwundert, wenn beim versehentlichen Drücken von irrelevanten Tasten ein kurzes sichtbares „hochspringen“ im Rahmen des computeranimierten Tests bzw. auf dem Bildschirm sichtbar war.

Zudem sollte überprüft werden, wie genau sich die einzelnen Labyrinth hinsichtlich ihrer Schwierigkeit unterscheiden. Dies würde helfen diese in der Auswertung besser einordnen zu können.

Ansonsten scheint es sich bei dem VR-Maze Test und dem VR-Road-Map Test um ein gut einsetzbares Instrument zu handeln, welches insbesondere nach einigen Modifizierungen eine adäquate Möglichkeit sein kann Patienten hinsichtlich ihrer topografischen Leistungsfähigkeit einzuschätzen.

## 8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein experimentelles Untersuchungsinstrument, basierend auf einer komplexen 3-D Umgebung, eingesetzt um die topografische Orientierungsleistung von MS-Patienten im Vergleich zu einer nicht erkrankten Kontrollgruppe zu untersuchen. Des Weiteren wurde überprüft, ob hinsichtlich der topografischen Orientierung Unterschiede zwischen den Verlaufgruppen der an MS-erkrankten Patienten vorliegen.

Insgesamt konnten bei der gesunden Kontrollstichprobe bessere Leistungen in der topografischen Orientierung gegenüber den MS-Patienten festgestellt werden.

Bezüglich der Verlaufgruppen zeigten die MS-Patienten mit einem schubförmigen Verlauf den geringsten Mittelwert und somit die schlechteste topografische Orientierungsleistung im Vergleich zu den Patienten mit einem primär chronisch progredienten und sekundär chronisch progredienten Verlauf. Diese Ergebnisse gehen nicht mit vorangegangenen Befunden einher, welche darauf hindeuten, dass Patienten mit einem sekundär chronischen Verlauf, auch gegenüber Patienten mit einem chronischen progredienten Verlauf, eher kognitive Einschränkungen vorweisen.

Ferner ergab sich zwischen der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit, welche mit dem Screeningverfahren von Calabrese et al. (2004) erfasst wurde und der topografischen Orientierungsleistung kein Zusammenhang.

In der Studie sollte ebenfalls überprüft werden, ob die Interferenzleistung (erfasst mit dem MUSIC), ein Prädiktor für die topografische Orientierung ist. Dabei zeigte sich eine leicht negative Korrelation. Interessant wäre es daher zu schauen, ob ein detaillierteres Untersuchungsinstrument im Hinblick auf die Interferenzleistung ähnliche Ergebnisse bieten würde.

Insgesamt lässt sich das eingesetzte Instrument zur Einschätzung der topografischen Leistungsfähigkeit gut nutzen.

## 9 Literaturverzeichnis

- Acredolo, L. P. (1977). Developmental changes in the ability to coordinate perspectives of a large-scale space. *Developmental Psychology*, 13, 1-8.
- Aguirre, G. K. & D'Exposito, M. (1999). Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain*, 122, 1613-1628.
- Akinwuntan, A. E., Devos, H., Stepleman, L., Casillas, R., Rahn, R., Smith, S., et al. (2013). Predictors of driving in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 19(3), 344-350.
- Allen, G. L., Kirasic, K. C., Siegel, A. W. & Herman, J. F. (1979). Developmental issues in cognitive mapping: the selection and utilisation of environmental landmarks. *Child Development*, 50, 1062-1070.
- Amato, M., Ponziani, G., Siracusa, G. & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58(10), 1602-1606.
- Appleyard, D. (1969). Why buildings are known *Environment and Behavior*, 1, 131-156.
- Appleyard, D. (1970). Styles and methods of structuring a city. *Environment and Behavior*, 2, 100-118.
- Arnett, P. A., Rao, S. M., Grafman, J., Bernardin, L., Luchetta, T., Binder, J. R., et al. (1997). Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology*, 11(4), 535-544.
- Ascherio, A. & Muger, K. L. (2009). Epidemiology of Multiple Sclerosis: Environmental Factors. In C. F. Lucchinetti & R. Hohlfeld (Eds.), *Multiple sclerosis 3*. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Bäumler, G. (1974). *Lern- und Gedächtnistest. LGT-3*. Göttingen: Hogrefe.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Monson, N. & Beatty, P. A. (1989). Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 46(10), 1113-1119.
- Benton, A. L., Hamsher, K. D. S., Varney, N. R. & Spreen, O. (1983). *Contributions to Neuropsychological Assessment. A Clinical Manual*. New York: University Press.
- Berger, T. (2007). Multiple Sklerose. In T. Berger, C. Brezinka & G. Luef (Eds.), *Neurologische Erkrankungen in der Schwangerschaft*. Wien: Springer.
- Berlit, P. (2007). Multiple Sklerose und Leukodystrophien. In P. Berlit (Ed.), *Basiswissen Neurologie* (Vol. 5, pp. 239-247). Wien: Springer.
- Bremner, J. G. (1978). Spatial errors made by infants: inadequate spatial cues or evidence of egocentrism. *British Journal of Psychology*, 69, 77-84.

- Buhl, H. M. (1996). *Wissenserwerb und Raumreferenz. Ein sprachpsychologischer Zugang zur mentalen Repräsentation*. Tübingen: Niemeyer.
- Calabrese, P. (2000). Verlaufsabhängige Gedächtnisstörungen und Läsionsmuster bei Multipler Sklerose. *Neurologie & Rehabilitation*, 6(4), 184.
- Calabrese, P., Kalbe, E. & Kessler, J. (2004). Das Multiple Sklerose Inventarium Cognition (MUSIC). *Psychoneuro*, 30(7), 384-388.
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C. & MacQueen, G. M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 161(4), 598-607.
- Canter, A. H. (1951). Direct and Indirect Measures of Psychological Deficit in Multiple Sclerosis: Part I. *The Journal of General Psychology*, 44(1), 3-25.
- Chiaravalloti, N. D. & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151.
- Chwastiak, L., Ehde, D. M., Gibbons, L. E., Sullivan, M., Bowen, J. D. & Kraft, G. H. (2002). Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *The American Journal of Psychiatry*, 159(11), 1862-1868.
- Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Campi, A., Rodegher, M., Alberoni, M., et al. (1995). Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurological Science*, 132(2), 222-227.
- Cousins, J. H., Siegel, A. W. & Maxwell, S. E. (1983). Way finding and cognitive mapping in large-scale environments: a test of a developmental model. *Journal of Experimental Child Psychology*, 35, 1-20.
- De Renzi, E. (1982). *Disorder of space exploration and cognition*. Chichester: Wiley.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S. & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(2), 183-189.
- Engel, C., Greim, B. & Zettl, U. K. (2005). Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose. *Der Nervenarzt*, 76(8), 943-953.
- Engel, C., Greim, B. & Zettl, U. K. (2007). Krankheitsverlauf und kognitive Störungen. In P. Calabrese (Ed.), *Multiple Sklerose und Kognition: 7 Tabellen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Feinstein, A., Kartsounis, L. D., Miller, D. H., Youl, B. D. & Ron, M. A. (1992). Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(10), 869-876.
- Ferber, S. & Karnath, H. O. (1999). Parietal and occipital lobe contributions to perception of straight ahead orientation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 67(5), 572-578.

- Flachenecker, P. & Zettl, U. K. (2006). Krankheitsverlauf und Prognose. In R. M. Schmidt & F. A. Hoffmann (Eds.), *Multiple Sklerose* (Vol. 4, pp. 61-70). München: Urban & Fischer.
- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C. A., Kartsounis, L. D., Thompson, A. J., et al. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120 ( Pt 1), 15-26.
- Frick, E. (1986). *Multiple Sklerose* (Vol. 2). Weinheim: Ed. Medizin, VCH.
- Gale, C. R. & Martyn, C. N. (1995). Migrant studies in multiple sclerosis. *Progress in Neurobiology*, 47(4-5), 425-448.
- Garino, E. & McKenzie, B. E. (1988). Navigation of maze by young children: the effect of ground and aerial previews. *Australian Journal of Psychology*, 40, 391-401.
- Gass, A. & Kappos, L. (2007). Multiple Sklerose und andere neuroimmunologische Erkrankungen des ZNS. In J. Schölmerich (Ed.), *Medizinische Therapie 2007/2008* (pp. 1372-1380). Berlin: Springer
- Gehlen, W. & Delank, H. W. (Eds.). (2010). *Neurologie* Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Gerber, J. & Tauber, S. C. (2011). Multiple Sklerose (MS). In J. B. Schulz (Ed.), *Neurologie... in 5 Tagen* (pp. 294-303). Heidelberg: Springer Medizin.
- Gold, R. & Rieckmann, P. (2004). *Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose*. Bremen: Uni-Med Verlag.
- Goldenberg, M. M. (2012). Multiple sclerosis review. *Pharmacy and Therapeutics*, 37(3), 175-184.
- Golledge, R. G. (1999). Human wayfinding and cognitive maps: cognitive mapping and other spatial processes. In R. G. Golledge (Ed.), *Wayfinding Behavior* (pp. 5-45). Baltimore: John Hopkins University Press.
- Golledge, R. G., Smith, T. R., Pellegrino, J. W., Doherty, S. & Marshall, S. P. (1985). A conceptual model and empirical analysis of children acquisition of spatial knowledge. *Journal of Environmental Psychology*, 5, 125-152.
- Guimaraes, J. & Sa, M. J. (2012). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 3, 74.
- Haase, C. G., Tinnefeld, M., Lienemann, M., Ganz, R. E. & Faustmann, P. M. (2003). Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behavioral Neurology*, 14(1-2), 39-45.
- Hacke, W. (2010). Multiple Sklerose. In W. Hacke (Ed.), *Neurologie* (13. Auflage, pp. 502-526). Heidelberg: Springer.
- Halliday, A. M., McDonald, W. I. & Mushin, J. (1972). Delayed visual evoked response in optic neuritis. *The Lancet*, 299(7758), 982-985.

- Hanefeld, F. (2007). Multiple Sklerose. In M. J. Lentze, J. Schaub, F. J. Schulte & J. Spranger (Eds.), *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis* (Vol. 3, pp. 1499-1503). Heidelberg: Springer
- Heaton, R. K., Nelson, L. M., Thompson, D. S., Burks, J. S. & Franklin, G. M. (1985). Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 53*(1), 103-110.
- Heckl, R. W. (1994). *Multiple Sklerose: Klinik - Differentialdiagnose - Behandlung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Heesen, C., Schulz, K. H., Fiehler, J., Von der Mark, U., Otte, C., Jung, R., et al. (2010). Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity, 24*(7), 1148-1155.
- Hein, T. & Hopfenmüller, W. (2000). Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt, 71*, 288-294.
- Herman, J. F., Heins, J. A. & Cohen, D. S. (1987). Children's spatial knowledge of their neighborhood environment. *Journal of Applied Developmental Psychology, 8*, 1-15.
- Herrmann, T., Schweizer, K., Janzen, G. & Katz, S. (1998). Routen- und Überblickswissen-konzeptuelle Überlegungen. *Kognitionswissenschaft, 7*, 145-159.
- Hoffmann, F. A. & Block, A. (2006). Symptomatische Therapie. In R. M. Schmidt & F. A. Hoffmann (Eds.), *Multiple Sklerose* (Vol. 4, pp. 199-246). München: Urban & Fischer.
- Hohlfeld, R. (1995). Multiple Sklerose. *Aktuelle Neurologie, 22*, 125-130.
- Huijbregts, S. C., Kalkers, N. F., de Sonneville, L. M., de Groot, V., Reuling, I. E. & Polman, C. H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology, 63*(2), 335-339.
- Ickenstein, G. W. & Höhlig, C. (2007). Pathogenetische Zusammenhänge und Therapieoptionen der Multiplen Sklerose. In S. Twork & J. Kugler (Eds.), *Multiple Sklerose: Krankheitsbewältigung-Therapiemotivation-Lebensqualität* (pp. 3-27). Heidelberg: Springer
- Ivnik, R. J. (1978). Neuropsychological stability in multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 46*(5), 913-923.
- Kalmar, J. H., Gaudino, E. A., Moore, N. B., Halper, J. & DeLuca, J. (2008). The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology, 22*(4), 442-449.
- Kerckhoff, G. (2002). Störungen der visuellen Raumwahrnehmung und Raumkognition. In W. Hartje, K. Poeck & C. Büchel (Eds.), *Klinische Neuropsychologie* (pp. 316-334). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Kerckhoff, G. (2006a). Störungen der visuellen Raumorientierung. In H.-O. Karnath & P. Thier (Eds.), *Neuropsychologie* (Vol. 2, pp. 177-184). Heidelberg: Springer.

- Kerkhoff, G. (2006b). Visuelle und akustische Störungen der Raumorientierung. In H.-O. Karnath, W. Ziegler & W. Hartje (Eds.), *Kognitive Neurologie* (Vol. 126-140). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Kerkhoff, G. & Marquardt, C. (1998). Standardized analysis of visual-spatial perception with after brain damage. *Neuropsychology Rehabilitation*, 8, 171-189.
- Kesselring, J. (2005). *Multiple Sklerose*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Kindsmueller, M., Kaindl, A., Schuri, U. & Zimmer, A. (1999). Topographische Orientierung bei Patienten mit erworbener Hirnschädigung. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 10(2), 77-86.
- Klotz, L., Gold, R., Hemmer, B., Korn, T., Zipp, F., Hohlfeld, R., et al. (2011). Diagnostik der Multiplen Sklerose 2010 Revision der McDonald-Kriterien. *Nervenarzt* 2011, 1-7.
- Konishi, K. & Bohbot, V. D. (2013). Spatial navigational strategies correlate with gray matter in the hippocampus of healthy older adults tested in a virtual maze. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5(1), 1-5.
- Kornek, B. & Lassmann, H. (1999). Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. *Brain Pathology*, 9(4), 651-656.
- Kotterba, S., Orth, M., Eren, E., Fangerau, T. & Sindern, E. (2003). Assessment of driving performance in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis by a driving simulator. *European Neurology*, 50(3), 160-164.
- Kotterba, S. & Sindern, E. (2007). Abnorme Ermüdbarkeit (Fatigue), Tages-schläfrigkeit und Schlaf bei Multipler Sklerose. In P. Calabrese (Ed.), *Multiple Sklerose und Kognition*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Krupp, L. B. & Pollina, D. A. (1996). Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Current Opinion in Neurology*, 9(6), 456-460.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444-1452.
- Lezak, M. D. (Ed.). (1995). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Limmroth, V. (2006). Multiple Sklerose (Encephalomyelitis disseminata). In V. Limmroth & H.-C. Diener (Eds.), *Neurologie für Praktiker mit 95 Tabellen* (Vol. 2, pp. 225-256). Darmstadt: Steinkopff.
- Limmroth, V. & Lampl, C. (2009). Frühdiagnose der Multiple Sklerose. *Notfall & Hausarztmedizin*, 35(11), 530-534.
- Lincoln, N. B. & Radford, K. A. (2008). Cognitive abilities as predictors of safety to drive in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 14(1), 123-128.
- Lings, S. (2002). Driving accident frequency increased in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 105(3), 169-173.

- Loomis, J. M., Klatzky, R. L., Golledge, R. G. & Philbeck, J. W. (1999). Human navigation by path integration. In R. G. Golledge (Ed.), *Wayfinding and cognitive maps: cognitive mapping and other spatial processes* (pp. 125-151). Baltimore: John Hopkins University Press.
- Lynch, K. (1960). *The Image of the City*. Cambridge: MIT Press.
- Mallot, H. A. (2006). Raumorientierung und kognitive Karten. In H.-O. Karnath & P. Thier (Eds.), *Neuropsychologie* (Vol. 2, pp. 153-159). Berlin: Springer
- Mallot, H. A. (2012). Raumkognition. In H.-O. Karnath & P. Thier (Eds.), *Kognitive Neurowissenschaften* (Vol. 3, pp. 217-224). Berlin: Springer
- Martin, R. & McFarland, H. F. (1995). Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Science*, 32(2), 121-182.
- Mattle, H. & Mumenthaler, M. (2010). *Kurzlehrbuch Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for MS: guidelines from the international panel on the diagnosis of MS. *Annals of Neurology*, 50, 121-127.
- McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A. & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34(1), 41-54.
- Montello, D. (1998). A new framework for understanding the acquisition of spatial knowledge in large-scale environments. In M. Egenhofer & R. G. Golledge (Eds.), *Spatial and Temporal Reasoning in Geographic Information Systems* (pp. 143-154). Oxford University Press.
- Moore, G. T. & Golledge, R. G. (Eds.). (1976). *Environmental knowing: theories, research, and methods*. Stroudsburg, PA: Dowden, Hutchinson & Ross.
- Morganti, F., Gaggioli, A., Strambi, L., Rusconi, M. & Riva, G. (2006). Computer-enhanced route and survey spatial knowledge assessment in clinical neuropsychology., *IEEE International Workshop on Virtual Rehabilitation: August 2006*. New York:110-115.
- Morganti, F., Gaggioli, A., Strambi, L., Rusconi, M. L. & Riva, G. (2007). A virtual approach extended neuropsychological assessment for topographical disorientation: a feasibility study. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 4, 26-31.
- Morganti, F., Marrakchi, S., Urban, P. P., Iannocari, G. A. & Riva, G. (2009). A virtual reality based tool for the assessment of "survey to route" spatial organization ability in elderly population: preliminary data. *Cognitive Processing*, 10 257-259.
- Nigro, G. & Neisser, U. (1983). Point of view in personal memories. *Cognitive Psychology*, 15, 467-482.

- O'Keefe, J. & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press.
- Patti, F., Failla, G., Ciancio, M. R., L'Episcopo, M. R. & Reggio, A. (1998). Neuropsychological, neuroradiological and clinical findings in multiple sclerosis. A 3 year follow-up study. *European Journal of Neurology*, 5(3), 283-286.
- Paulig, M. & Schröder-Dumke, D. (2010). *Multiple Sklerose: Beschwerden und Therapie: Vorträge und Arbeitsunterlagen der Fortbildungsveranstaltungen im Frühjahr 2010 in Bayreuth, Kempten, München, Nürnberg, Passau, Regensburg, Rosenheim und Würzburg*, [Eschborn].
- Penner, I., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L. & Calabrese, P. (2009). The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple Sclerosis*, 15(12), 1509-1517.
- Piaget, J. (1950). *The Psychology of intelligence*. London: Routledge & Kegan Paul.
- Piaget, J. & Inhelder, B. (1975). *Die Entwicklung des räumlichen Denkens beim Kinde* (Vol. 6). Stuttgart: Klett Cotta Verlag.
- Piaget, J., Inhelder, B. & Szeminska, A. (1960). *The child's conception of geometry*. New York: Basic Books.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292-302.
- Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., et al. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guideline for research protocols. *Annals of Neurology*, 13(3), 227-231.
- Poser, S. (1996). *Taschenbuch Multiple Sklerose*. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag.
- Prakash, R., Snook, E., Lewis, J., Motl, R. & Kramer, A. (2008). Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis*, 14(9), 1250-1261.
- Pusswald, G. & Vass, K. (2006). Multiple Sklerose. In J. Lehrner, G. Pusswald, E. Fertl, I. Kryspin-Exner & W. Strubreither (Eds.), *Klinische Neuropsychologie Grundlagen-Diagnostik-Rehabilitation*. Wien: Springer.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernadin, L. & Unverzagt, F. (1991a). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L. & Unverzagt, F. (1991b). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41(5), 692-696.
- Reger, M. A., Welsh, R. K., Watson, G. S., Cholerton, B., Baker, L. D. & Craft, S. (2004). The relationship between neuropsychological functioning and

- driving ability in dementia: a meta-analysis. *Neuropsychology*, 18(1), 85-93.
- Reich, D., Patterson, N., De Jager, P. L., McDonald, G. J., Waliszewska, A., Tandon, A., et al. (2005). A whole-genome admixture scan finds a candidate locus for multiple sclerosis susceptibility. *Nature Genetics*, 37(10), 1113-1118.
- Reinshagen, A. (2006). Neuroelektrophysiologie. In R. M. Schmidt & F. A. Hoffmann (Eds.), *Multiple Sklerose* (Vol. 4, pp. 177-195). München: Urban & Fischer.
- Reuter, F., Audoin, B., Rico, A., Malikova, I., Ranjeva, J. P. & Pelletier, J. (2009). Cognitive Impairment. *Revue Neurologique*, 165, 113-122.
- Riddoch, M. J. & Humphrey, G. K. (1996). *Birmingham Object Recognition Battery*. Suffolk: Thames Valley Test Company.
- Rocheffort, C., Lefort, J. M. & Rondi-Reig, L. (2013). The cerebellum: a new key structure in the navigation system. *Frontiers in Neural Circuits*, 7(35), 1-12.
- Rohkamm, R. & Güther, M. (2009). *Taschenatlas Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Roosendaal, S., Hulst, H., Vrenken, H., Feenstra, H., Castelijns, J., Pouwels, P., et al. (2010). Structural and functional hippocampal changes in multiple sclerosis patients with intact memory function. *Radiology*, 255(2), 595-604.
- Schinazi, V. R., Nardi, D., Newcombe, N. S., Shipley, T. F. & Epstein, R. A. (2013). Hippocampal size predicts rapid learning of a cognitive map in humans. *Hippocampus*, 23(6), 515-528.
- Schmidt, R. M. & Hoffmann, F. A. (2006). *Multiple Sklerose* (Vol. 4). München: Urban & Fischer.
- Schuhmann-Hengsteler, R. (2006). Räumliche Kognition. In W. Schneider & B. Sodian (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie* (Entwicklungspsychologie ed., Vol. 3, pp. 51-108). Göttingen: Hogrefe.
- Schultheis, M. T., Garay, E. & DeLuca, J. (2001). The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology*, 56(8), 1089-1094.
- Schultheis, M. T., Garay, E., Millis, S. R. & Deluca, J. (2002). Motor vehicle crashes and violations among drivers with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(8), 1175-1178.
- Schultheis, M. T., Weisser, V., Ang, J., Elovic, E., Nead, R., Sestito, N., et al. (2010). Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(3), 465-473.
- Schultheis, M. T., Weisser, V., Manning, K., Blasco, A. & Ang, J. (2009). Driving behaviors among community-dwelling persons with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 90(6), 975-981.

- Schumacher, G., Beebe, G., Kibler, R., Kurland, L. T., Kurtzke, J. F., McDowell, F., et al. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel of the evaluation of experimental trials of the therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 122, 552-558.
- Shemyakin, F. N. (1962). Orientation in Space. In B. G. Anayev (Ed.), *Psychological Science in U.S.S.R.* (Vol. 1, pp. 186-225). Washington DC: U.S. Office of Technical Reports.
- Siegel, A. W., Kirasic, K. C. & Kail, R. V. (1978). Stalking the elusive cognitive map: the development of children's representations of geographic space. In J. F. Wohlwill & I. Altman (Eds.), *Human behavior and environment* (Vol. 3). New York: Plenum.
- Siegel, A. W. & White, S. H. (1975). The development of spatial representation of large-scale environments. In H. W. Reese (Ed.), *Advances in child development and behavior* (Vol. 10). New York: Academic Press.
- Sommer, N. (2007). Multiple Sklerose - eine neuroimmunendokrine Erkrankung. In S. Lautenbacher, O. Güntürkün & M. Hausmann (Eds.), *Gehirn und Geschlecht Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann* (pp. 250-266). Berlin: Springer
- Sotgiu, S., Pugliatti, M., Sotgiu, A., Sanna, A. & Rosati, G. (2003). Does the „hygiene hypothesis“ provide an explanation for the high prevalence of multiple sclerosis in Sardinia? *Autoimmunity* 36(5), 257-260.
- Steck, A. J., Hartung, H. P. & Kieseier, B. C. (2003). *Demyelinisierende Erkrankungen: Neuroimmunologie und Klinik: mit 46 Tabellen*. Darmstadt: Steinkopff.
- Stern, E. & Leiser, D. (1988). Levels of spatial knowledge and urban travel modeling. *Geographical Analysis*, 20, 140-155.
- Takahashi, N., Kawamura, M., Shiota, J., Kasahata, N. & Hirayama, K. (1997). Pure topographic disorientation due to right retrosplenial lesion. *Neurology*, 49, 464-469.
- Thorndyke, P. W. (1981). Spatial cognition and reasoning. In J. H. Harvey (Ed.), *Cognition, Social Behavior, and the Environment* (pp. 137-149). Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Thorndyke, P. W. & Hayes Roth, B. (1982). Differences in spatial knowledge acquired from maps and navigation. *Cognitive Psychology*, 14, 560-589
- Tolman, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review*, 55, 189-208.
- Valentino, P., Cerasa, A., Chiriaco, C., Nistico, R., Pirritano, D., Gioia, M., et al. (2009). Cognitive deficits in multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *Multiple Sclerosis*, 15(7), 854-859.
- Videbech, P. & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *The American Journal of Psychiatry*, 161(11), 1957-1966.

- Vleugels, L., Lafosse, C., van Nunen, A. N., Nachtergaele, S., Ketelaer, P., Charlier, M., et al. (2000). Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Multiple Sclerosis*, 6(4), 241-254.
- Wachowius, U., Talley, M., Silver, N., Heinze, H.-J. & Sailer, M. (2005). Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(1), 65-77.
- Warrington, E. K. & James, M. (1992). *Visual Object and Space Perception Battery VOSP*. Suffolk: Thames Valley Test Company.
- Weihe, W. (2010). *Multiple Sklerose: eine Einführung*. Bad Zwesten: C.G. Carus Verlag.
- Wiendl, H. & Kieseier, B. C. (2010). *Multiple Sklerose*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Wiendl, H., Weissert, R., Limmroth, V. & Hohlfeld, R. (2007). Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen. In T. Brandt, J. Dichganz & H.-C. Diener (Eds.), *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen* (Vol. 5, pp. 654-715). Stuttgart: Kohlhammer.
- Wiethölter, H. (2006). Multiple Sklerose. In P. Berlit (Ed.), *Klinische Neurologie* (Vol. 2, pp. 1105-1136). Heidelberg: Springer.
- Willer, C. J., Dymont, D. A., Sadovnick, A. D., Rothwell, P. M., Murray, T. J. & Ebers, G. C. (2005). Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *British Medical Journal*, 330(7483), 120.
- Wilson, B., Baddeley, A., Cockburn, J. & Hiorns, R. (1992). *Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT)*. Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Yaldizli, Ö. & Kappos, L. (2011). Klinische Grundlagen der Multiple Sklerose. In R. S. Steinlin Egli, L. Kappos, U. Gamper & R. Althof (Eds.), *Multiple Sklerose verstehen und behandeln* (pp. 2-9). Berlin: Springer
- Young, I. R., Hall, A. S., Pallis, C. A., Bydder, G. M., Legg, N. J. & Steiner, R. (1981). Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *The Lancet*, 318, 1063-1066.
- Zettl, U. K. & Patejdl, R. (2009). Immunpathologie und Pathogenese. In I.-K. Penner (Ed.), *Fatigue bei Multipler Sklerose Grundlagen, Klinik, Diagnostik, Therapie* (Vol. 1, pp. 39-50). Bad Honnef: Hippocampus-Verlag.
- Zettl, U. K. & Tumani, H. (Eds.). (2006). *Multiple Sklerose und Liquordiagnostik*. Oxford: Blackwell Publishing
- Zihl, J. (2006). Visuo-perzeptive Störungen. In J. Lehrner, G. Pusswald, E. Fertl, I. Kryspin-Exner & W. Strubreither (Eds.), *Klinische Neuropsychologie Grundlagen-Diagnostik-Rehabilitation* (pp. 431-447). Wien: Springer.
- Zimmermann, C. & Hohlfeld, R. (1999). "Fatigue" bei Multipler Sklerose. *Der Nervenarzt*, 70, 566-574.

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht Testverfahren (RP: räumlich-perzeptiv, RO: räumlich-kognitiv, RK: räumlich-konstruktiv) die Abkürzungen geben an, für welchen Bereich der Störungen sich die dargestellten Verfahren im Hinblick auf die Diagnostik eignen. Adaptiert nach Kerkhoff, (2006a).....	12
Tabelle 2 Schematische Übersicht über die wichtigsten Therapieansätze bei räumlichen Störungen. Adaptiert nach Kerkhoff (2006a). .....	15
Tabelle 3 Revidierte diagnostische Kriterien 2005 der MS. Entnommen aus Wiendl, Weissert Limmroth & Hohlfeld (2007). .....	23
Tabelle 4 McDonald Kriterien der räumlichen und zeitlichen Dissemination 2005. Entnommen aus Hacke (2010). .....	24
Tabelle 5 Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (1983). Adaptiert nach Flachenecker und Zettl (2006).....	27
Tabelle 6 Soziodemografische und klinische Daten der Personenstichprobe.....	33
Tabelle 7 Korrelationen zwischen den Testleistungen .....	36
Tabelle 8 Vergleich MS-Patienten und Kontrollgruppe in der topografischen Orientierung und den Ergebnissen der t-Tests .....	37
Tabelle 9 Unterschiede in der Testperformanz und der topografischen Orientierung zwischen den Verlaufsformen .....	39

## **11   Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Verlaufsformen der MS .....	34
---	----

## Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Nadia Khan, dass die vorliegende Dissertation selbständig erarbeitet wurde und keine anderen, als die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel benutzt worden sind.

---

Nadia Khan