

## Topographical Disorientation: Viewpoints from Behavioral Neurology

Ming-Chyi Pai

---

**Abstract-** To navigate freely and safely in familiar environments is essential for humans in everyday life. This ability, however, can be deprived of after a focal cerebral damage or degenerative disease, such as Alzheimer's disease.

In this article, the author introduces the concept of way finding behavior from animals to humans, and its dysfunction or topographical disorientation (TD) in humans which develops after focal cerebral damage and dementing illnesses. The author also links the neuro-anatomical structures, the cognitive functions related to way finding and the clinical manifestations of TD, with an attempt to clarify the brain-behavioral relationship.

For neurologists, the awareness of TD and its knowledge is helpful to make a correct diagnosis and to improve the quality of life of their patients.

**Key Words:** Way finding, Navigation, Topographical disorientation, Dementia, Cognitive map, Hippocampus

---

From the Division of Behavioral Neurology, Department of Neurology, and Institute of Gerontology, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan.

Received August 14, 2008.

Revised and Accepted September 15, 2008.

Reprint requests and correspondence to: Ming-Chyi Pai, MD, PhD. Division of Behavioral Neurology, Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, No. 138, Sheng Li Road, Tainan, Taiwan.

E-mail: pair@mail.ncku.edu.tw

# 認路障礙的行為神經學觀

白明奇

## 摘要

找路的認知過程複雜，包含對陌生地的學習與熟悉地的確認、路徑整合，更與地標再認、空間記憶有關。一旦發現迷路，則要有好的解決問題的能力，否則會導致必須他人護送回家的後果。

從動物研究到臨床觀察、以及正常人的功能性影像研究得知，認路的過程確實與許多大腦的特定構造有關，尤其是右側後枕葉的舌狀腦迴、右側後頂葉、扣帶迴後方腦區及右側副海馬迴，這些區域發生病變，可能導致地域失定向或認路障礙，阿茲海默氏症等失智症病人，更是認路障礙的最大族群。

本文將從基礎到臨床，逐步探討人類認路的功能及其障礙。

**關鍵字：**找路行為，認路，地域失定向，失智，認知地圖，海馬迴，腦傷

*Acta Neurol Taiwan 2008;17:267-274*

## 前言

1996年，Golledge 出版「找路行為 (Wayfinding Behavior)」一書<sup>(1)</sup>，學者不斷提問：動物真的有所謂的找路行為嗎？如果有，這是與生俱來？還是後天習得？大腦中，有與找路或認路特別有關的結構嗎？

現實生活中，動物的確會迷路，就連人類在某些狀況之下也會迷失方向，在熟悉的地方無法自在

地從甲地走到乙地，這就是認路障礙的定義。

## 從正常到病態的認路行為

### 動物的行為觀察與演化意義

1948年，加州大學的心理學家 Tolman 首先提出認知地圖 (cognitive map) 的概念<sup>(2)</sup>，這是指在一個環境中自由活動一段時間後，動物對這環境的外形、擺設會形成一個類似地圖的表徵 (represent-

成功大學醫學系神經學科暨老年學研究所。  
受文日期：2008年8月14日。  
修改及接受日期：2008年9月15日。

通訊作者：白明奇醫師，成功大學醫學系神經學科暨老年學研究所。  
E-mail: pair@mail.ncku.edu.tw

ation)，當時的神經科學家都預測在動物腦中應該有個部位、甚至是一群細胞來負責這個工作。23 年後，O'Keefe 等人<sup>(3)</sup>果然在老鼠腦中發現地方細胞 (place cells)，地方細胞是構成海馬迴的最主要的細胞，當老鼠位於特定環境中某個地方時，它們就會被活化。幾年後，Morris 水迷津的發明<sup>(4)</sup>也促成了數量驚人的海馬迴與空間能力 (spatial functions) 的研究。

生物學家試圖從演化上的意義來解釋性別在找路行為所造成的不同表現<sup>(5-6)</sup>，例如大部份的雄性動物負責外出覓食與抵抗天敵，認路能力強的物種容易存活；相對地，認路對以育兒為主要職責的雌性較不重要。這種性別差異除了影響認路能力外，也影響策略的使用，此概念甚至被應用到社會心理學，然而，物競天擇的性別差異是否可以用於人類，爭議仍存。與認路有關的動物研究很多，讀者有興趣，可以參閱相關資料<sup>(7)</sup>。

海馬迴已知與人類的事件性 (episodic) 記憶關係密切<sup>(8-9)</sup>，源自動物認路功能的海馬迴「認知地圖理論」，幾十年來，不斷地接受考驗<sup>(10-11)</sup>。

### 正常人的認路與找路過程

根據瑞士兒童發展心理學家 Piaget 的理論<sup>(12)</sup>，孩童認路的過程有三。第一步是挑認地標並形成表徵 (landmark representation)，然後將地標依先後順序串連起來，此時仍是以自我為中心、且為一維空間的模式 (egocentric representation)；這樣的過程經過幾次，逐漸形成以他人為中心、類似二維空間地圖的表徵 (allocentric representation)<sup>(13)</sup>。一般而言，如果路線中有阻礙，能找到替代道路 (detour)，代表以他人為中心的認知地圖業已形成，這種表徵的形成是以鳥瞰的態勢，與海馬迴的功能有關。其他學者則是認為認路能力是與生俱來的、或者對上述步驟的出現順序與成熟的年紀有不同的看法<sup>(14-15)</sup>。

成人對新環境的認路過程，若只是利用地標，有可能受地標不穩定性影響，例如其拆除搬遷而消失，或改建毀損而變動外貌，地標可能因而失去指引的功能。相對地，認知地圖雖較不精確，但具可塑性 (plasticity)。

來到曾經造訪的地方且成功地認出地標，地標還要發揮指引方向的功能才行，如果只認出地標，但不知道該地標與目的地、或至少下一個地標的關係，仍會迷路。在特定的實驗環境中，當頭眼面向某個方向時，動物腦中有群稱為頭向細胞 (head direction cells) 者可被活化，而面向另一個方向時，則激發另外一群細胞<sup>(16)</sup>；這在人類可能與地標提供的方向訊息或方向感 (sense of direction) 有關。

實驗動物中有所謂迷宮鈍者 (maze dull)，當它們進入迷宮後經常難以找到食物；日常生活中的人類，也有類同於迷宮鈍者的路痴族群，雖然多次來往於熟悉環境，仍常迷路。此外，人類很早便發明且使用紙面地圖，對初訪者，可經由地圖在腦中形成認知地圖的概念，但這種利用既已形成的表徵、由上而下 (top-down) 套到真實環境，與由地標等線索、由下而上 (bottom-up) 拼成認知地圖，應該是屬於不同的認知歷程。

### 局部腦傷後產生之地域失定向 (Topographical disorientation; TD)

以認路障礙為單純、或主要症狀的病人，臨床上稱為地域失定向。美國賓州大學 Aguirre 將局部腦傷後所造成的地域失定向分為四大類<sup>(17)</sup>，見表一，這種分類法有兩種意義。其一，局部腦傷就足以造成嚴重的認知功能缺損，而影響日常的找路與認路行為，見圖；其二，其他未受損的腦區可經由取代、代償或重整的機轉，讓病人恢復、或部份恢復認路能力，這與未來要介紹的失智症病人的迷路有所不同

表一. 局部腦傷造成地域失定向的分類。

分類	病變位置
1. 地標失認症 Landmark agnosia	右側舌狀腦迴 Right lingual gyrus
2. 自我為中心失定向 Egocentric disorientation	右側後頂葉 Right posterior parietal cortex
3. 頭向失定向 Head disorientation	扣帶迴後方腦區 Retrosplenial cortex
4. 順向性失定向 Anterograde disorientation	右側副海馬迴 Right parahippocampal gyrus

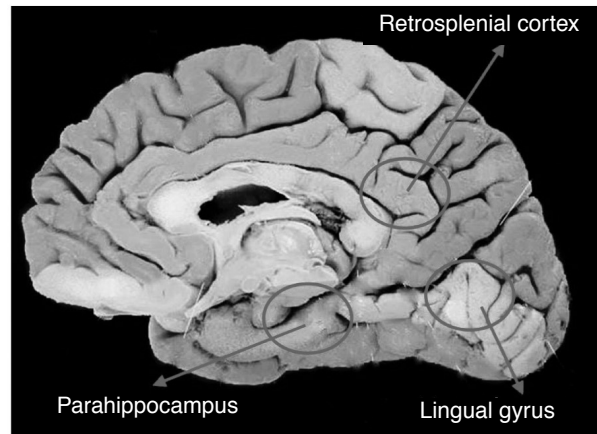
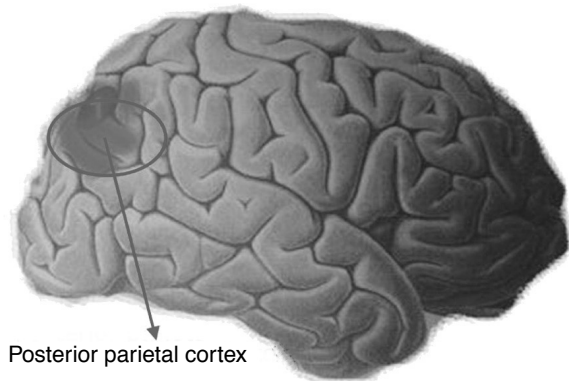


圖. 已知與認路障礙有關的幾個腦區。

同。另外，認路困難多半來自病人的口語描述，這是行為學研究重要的過程與依據，但由於可能失真或作者加入主觀看法，取得客觀證據，也很重要。

#### 地標失認症 (Landmark agnosia)

醫學文獻上，地標失認症的病案被描述得最多<sup>(18-20)</sup>，病人對原來熟悉的地標不再有熟悉感 (familiarity)，地標因而失去定位的價值。由於病人可以清楚描述地標的外貌與性質，因此，此症可以算是一種特殊的視覺失認症 (visual agnosia)；值得注意的是，病人並非不會「利用」地標，相反地，病人後來會代償性地利用日常物件裡細微的特徵來確認地點，例如大門右邊紅色的信箱、門鈴下方黑色的污漬等。

地標失認症的主要病變位置為右側的舌狀迴 (lingual gyrus)<sup>(17-18)</sup>，該區對地標的視覺刺激特別有反應，因而稱為舌迴地標區 (lingual landmark area)；另有學者則主張對地標特別敏感的細胞應位於副海馬迴<sup>(21-23)</sup>，稱副海馬迴地方區 (parahippocampal place area)。但是對地標敏感是一回事，誘發出熟悉感又是一回事，後者可能還需要杏仁核等情緒反應的介入。由於造成地標失認症的腦傷區域與扇狀迴 (fusiform gyrus) 的解剖位置相鄰，如前所述，也有所謂的扇迴臉區 (fusiform face area)<sup>(24)</sup>，地標失認症的病人同時發生人臉失認症 (prosopagnosia) 的機會

很大<sup>(25-26)</sup>。

以腦傷發生的時間點來做分界，地標失認症也有順向 (anterograde) 與逆向 (retrograde) 之分，根據日本學者高橋的研究，這與受損的腦區有關<sup>(19)</sup>。

#### 自我為中心的失定向 (Egocentric disorientation)

自我為中心的失定向的病變位置多包含右側後頂葉 (posterior parietal lobe)<sup>(27)</sup>，此處正是眼與手協調的中樞。病人對於環境中的地標，無論遠近，其與移動者之間的距離與方位的表徵若出了問題，病人雖然可以正常地認出地標，認知地圖也算完整，但是卻無法從眼前所見，用第一人稱來描述未來的路徑順序與轉向等，因而迷路，這必須與順序記憶障礙與丈量失準區分。

#### 頭向失定向 (Head disorientation)

頭向失定向的個案報告很少，卻很有價值<sup>(28-29)</sup>。病人可以認出地標，但是這地標指引方向的價值消失，出示不同俯角或仰角的照片，病人無法回答拍照者應該站在何處才能拍到此照；或者要求病人假想站在圓環圓心、並面對台南火車站正門，成大醫院應該在那個方向？頭向失定向的病變位置多包含扣帶迴後方腦區 (retrosplenial cortex)<sup>(23,30)</sup>，這與前述的頭向細胞有些關聯性，也可能與腦內轉向 (mental rotation) 有關。

### 順向性的失定向 (Anterograde disorientation)

病人從腦傷發生開始，便無法學習並記憶新的環境的空間訊息，但仍能保留並應用腦傷之前即已習得的空間概念，等同於以腦傷發生時間點來區分順向性與逆向性失憶症的概念。事件性記憶與認路能力、或稱空間記憶是獨立的，發生一過性全盤失憶 (transient global amnesia) 的病人可以安全無誤的開車或行走回家，而對如何返家及過程完全沒有記憶<sup>(31-32)</sup>，代表不能用事件性失憶來解釋地域失定向。順向性的失定向的病變位置多包含右側副海馬迴後側<sup>(27)</sup>。

以上的 Aguirre 的分類明顯受到 Piaget 兒童發展心理學理論的影響，然而，這套分類卻沒有看到單獨海馬迴病變造成迷路的個案，與「認知地圖理論」不合，這是否暗示單獨海馬迴病變或認知地圖的喪失並不會導致人類迷路。

支持海馬迴參與人類重要認路功能的證據來自許多的臨床研究，Burgess<sup>(33)</sup> 利用虛擬城市街道和功能性腦造影術的設備，發現在模擬認路的過程中，除了表一所提到的腦區外，正常受測者被活化的腦區還包括前額葉和頂枕葉溝等，最重要的是海馬迴也被活化。這說明了腦傷研究與功能性腦造影研究的不同，前者代表某特定腦區受傷後殘留大腦功能的總合，後者則代表參與正常腦功能的區域，兩者未必相等。另外，認知神經科學家 Maguire 研究倫敦的計程車司機，她發現資深老練的計程車司機的海馬迴後部的容積明顯較大，這也代表後天的訓練可以塑造不同的大腦結構與網路<sup>(34)</sup>。

### 一過性的認路障礙 (Transient topographical disorientation)

臨床上，偶爾可以見到一過性認路障礙的病案<sup>(35-36)</sup>，病人突然對周遭環境感到陌生，無法辨認地標 (topographical agnosia)；或者可以認出地標，但是地標失去指引方向的功用 (topographical amnesia)<sup>(37)</sup>。

一過性認路障礙的發作時間從數分鐘到一小時，可以反覆發作，次數可從個位數到上百，中年人發生為主，無性別差異，預後一般良好，與失智無關。但是，即使是在發作之間的無病期施測神經

心理學測驗，仍然可以看到空間定向感的問題，這到底是發作所留下來的殘餘症狀？還是造成認路障礙的根本原因？尚無定論<sup>(38)</sup>。

### 失智症病人的迷路

阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease, AD) 是高齡者最常見的退化性大腦疾病，症狀為事件性失憶與其他認知功能異常，逐漸失去生活的自主性。AD 的病理變化除了腦細胞凋亡外，最重要為老化斑塊及神經纖維糾纏，後者從海馬迴開始出現，隨病症進展逐漸出現在其他腦區<sup>(39)</sup>，這點提供了印證「認知地圖理論」的機會。

一部分的 AD 病人的初發症狀就是迷路<sup>(40-41)</sup>，有些病人即使到中等的臨床嚴重度，卻仍保有不錯的認路能力。如果將認路障礙定義為無法在熟悉環境活動自如，則 55% 仍住在社區的 AD 病人有認路障礙，將近五分之一的病人曾經迷路、必須靠他人的協助回家<sup>(42)</sup>，當然，影響迷路與否的因素很多，例如病人原來的認路能力、照顧者的保護程度、病人陳述迷路事件的仔細與否、居住或活動環境的複雜程度等，見表二，都會影響以觀察為主要方法的論文的結果<sup>(43)</sup>。

早期 AD 病人經常表示在很熟悉的地方、卻沒有熟悉感，到底病人迷路是認知地圖的瓦解？還是視覺知覺 (visual perception) 出了問題？

虛擬空間 (virtual environment or reality) 已被使用來研究失智病人的空間行為<sup>(44-48)</sup>，但是研究設計多屬新環境的學習，因此病人出現障礙，不足為奇。另一方面，實驗室操作難以證明認知地圖的形成與提取，尤其是與個人生活經驗有關、獨特性 (idiosyncratic) 的熟悉居住環境。

Tu<sup>(49)</sup> 的研究，89% 的 AD 病人第一次迷路發生於熟悉環境，代表病人有某種程度準確的認知地圖，這樣的推論也與 Jheng<sup>(48)</sup> 的研究結果相符，早期 AD 病人對熟悉環境認知地圖的表徵與使用能力等同於同齡正常老人，這代表早期阿氏症病人在熟悉環境的迷路，另有原因。

老年人可能少用認知地圖來認路，那麼 AD 病人的迷路會不會是地標的失認所造成。群居的現代

表二. 日常生活中影響成功認路的可能因素。

Sources	Divisions	Components
Patients	Sensory	Visual acuity, familiar landmarks recognition, new landmarks learning, egocentric orientation, head orientation
	Motor	Problem solving ability, tactics used, ambulation
	Personal characteristics	Education level, gender, age, geographical knowledge
Environments	Novel or familiar, daytime or night, simple or complex, crowded or not	

人生活環境到處充滿色彩鮮豔的招牌及建物，地標的確認與連結變得很重要，除非來到沙漠荒野，生活在都會的人們不再需要使用認知地圖，即使開車上路，不斷出現的交通號誌，也已具備地標的功能了。Cheng<sup>(50)</sup> 的研究發現，極早期 AD 病人對熟悉街景的判斷正確率與正常組相當，但是正常組出現了代表熟悉感的誘發電位 N250r<sup>(51-52)</sup>，在病人組卻未出現，代表病人的顯性 (overt) 行為與隱性 (covert) 生理反應出現了衝突，這會是失智病人迷路的原因嗎？

失智病人一旦發生迷路，能否安全回家，還得靠解決問題的能力<sup>(53)</sup>，例如打電話、請人幫忙或叫計程車。但是必然先有其他認知功能的異常，才需要解決問題；以執行功能異常為主要症狀的額顳葉失智症病人，在疾病的早期仍保有相當好的認路能力，也支持執行功能異常並非失智病人迷路的肇因。近來，學者也開始研究失智病人的駕車行為與安全，除了技能、判斷、反應之外，駕駛汽車也會用到空間功能<sup>(54-55)</sup>。此外，視覺流動 (optic flow) 也被認為與 AD 病人的迷路有關<sup>(56-57)</sup>。

如前所述，就失智症病人的認知功能而言，即使在病程的極早期也難以保證只有某一個或少數幾個認知功能的障礙，因此，涉及多種大腦功能與策略使用的認路行為的異常，不能用單一功能失常來解釋。從另外一個角度看來，以局部腦萎縮、且迷路為主要認知功能障礙的失智症已有報告<sup>(58)</sup>，這代表 AD 可能存有亞型，認路障礙為早期表現，有學者稱之為視覺空間亞型<sup>(59)</sup>。其他種類的失智症如路易氏體失智、額顳葉失智症病人認路能力的研究論文很少，

值得進行。

能在環境中有自信地走動，是一個重要的能力。雖然「認知地圖理論」指出海馬迴就是認知地圖的所在，在認路、找路上有著重要的角色，但卻未必是唯一負責認路的區域；換言之，即使海馬迴嚴重受損，其他腦區仍可發揮替代功能，使得病人免於迷路<sup>(60)</sup>；同時，失智症的臨床表現多樣性更受後天生活經驗的影響<sup>(61)</sup>。

## 結 論

了解認路的機轉與其失常後的臨床表現，對臨床神經科醫師而言，除了有助於定位病變與診斷，也能提升病人及其照顧者生活品質；同時，更能增進對腦與行為之間關係的了解。

## 參考文獻

1. Golledge RG. Wayfinding Behavior. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1999.
2. Tolman EC. Cognitive maps in rats and man. *Psychol Rev* 1948;55:189-208.
3. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 1971;34:171-5.
4. Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, et al. Place navigation in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982;297:681-3.
5. Astur RS, Ortiz ML, Sutherland RJ. A characterization of performance by men and women in a virtual Morris water task: a large and reliable sex difference. *Behav Brain Res* 1998;93:185-90.

6. Maguire EA, Burgess N, O'Keefe J. Human spatial navigation: cognitive maps, sexual dimorphism, and neural substrates. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9:171-7.
7. Redish AD. *Beyond the cognitive map. From place cells to episodic memory.* Cambridge: The MIP Press, 1999.
8. Moscovitch M, Nadel L, Winocur G, et al. The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol* 2006;16:179-90.
9. Squire LR. *Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans.* Psychol Rev 1992;99:195-231.
10. O'Keefe J, Nadel L. *The Hippocampus as a Cognitive Map.* Oxford: Oxford University Press, 1978.
11. Teng E, Squire LR. Memory for places learned long ago is intact after hippocampal damage. *Nature* 1999;400:675-7.
12. Piaget J, Inhelder B, Szeminska A. *The Child's Conception of Geometry.* New York: Basic Books, 1960.
13. Hartley T, Maguire EA, Spiers HJ, et al. The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron* 2003;37:877-88.
14. Allen GL, Kirasic KC, Siegel AW, et al. Developmental issues in cognitive mapping: the selection and utilization of environmental landmarks. *Child Dev* 1979;50:1062-70.
15. Shelton AL, Pippitt HA. Fixed versus dynamic orientations in environmental learning from ground-level and aerial perspectives. *Psychol Res* 2007;71:333-46.
16. Taube JS, Muller RU, Ranck JB Jr. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci* 1990;10:420-35.
17. Aguirre GK, D'Esposito M. Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain* 1999;122:1613-28.
18. Landis T, Cummings JL, Benson DF, et al. Loss of topographic familiarity. An environmental agnosia. *Arch Neurol* 1986;43:132-6.
19. Takahashi N, Kawamura M. Pure topographical disorientation: the anatomical basis of landmark agnosia. *Cortex* 2002;38:717-25.
20. Mendez MF, Cherrier MM. Agnosia for scenes in topographagnosia. *Neuropsychologia* 2003;41:1387-95.
21. Aguirre GK, Detre JA, Alsop DC, et al. The parahippocampus subserves topographical learning in man. *Cereb Cortex* 1996;6:823-9.
22. Epstein R, Harris A, Stanley D, et al. The parahippocampal place area: recognition, navigation, or encoding? *Neuron* 1999;23:115-25.
23. Epstein RA, Parker WE, Feiler AM. Where am I now? Distinct roles for parahippocampal and retrosplenial cortices in place recognition. *J Neurosci* 2007;27:6141-9.
24. Kanwisher N, McDermontt J, Chun MM. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 1997;17:4302-11.
25. Bruce V, Young AW. Understanding face recognition. *Br J Psychol* 1986;77:305-27.
26. Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen GW. Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology* 1982;32:331-41.
27. Pai MC. Topographic disorientation: two cases. *J Formos Med Assoc* 1997;96:660-3.
28. Suzuki K, Yamadori A, Haykawa Y, et al. Pure topographical disorientation related to dysfunction of the viewpoint dependent visual system. *Cortex* 1998;34:589-99.
29. Ino T, Doi T, Hirose S, et al. Directional disorientation following left retrosplenial hemorrhage: a case report with fMRI studies. *Cortex* 2007;43:248-54.
30. Iaria G, Chen JK, Guariglia C, et al. Retrosplenial and hippocampal brain regions in human navigation: complementary functional contributions to the formation and use of cognitive maps. *Eur J Neurosci* 2007;25:890-9.
31. Pai MC. Prolonged reversible amnesia: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9:86-8.
32. Huang CF, Pai MC. Transient amnesia in a patient with left temporal tumor: symptomatic transient global amnesia or an epileptic amnesia? *Neurologist* 2008;14:196-200.
33. Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 2002;35:625-41.
34. Maguire EA, Spiers HJ, Good CD, et al. Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. *Hippocampus* 2003;13:250-9.
35. Lin CC, Pai MC. Transient topographical disorientation as a manifestation of cerebral ischemic attack. *J Formos Med Assoc* 2000;99:653-5.
36. Pai MC, Hsiao S. Transient partial amnesia presenting as topographical disorientation. *Acta Neurol Taiwan* 2002;

- 11:155-7.
37. De Renzi E, Faglioni P, Villa P. Topographical amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:498-505.
  38. Gil-Neciga E, Alberca R, Boza F, et al. Transient topographical disorientation. *Eur Neurol* 2002;48:191-9.
  39. Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1996;165(suppl): 3-12.
  40. Pai MC, Hsiao S. Incipient symptoms of Alzheimer's disease and effect of education on the onset age: a study of 155 Taiwanese patients. *Acta Neurol Taiwan* 2002;11:66-9.
  41. deIpolyi AR, Rankin KP, Mucke L, et al. Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI. *Neurology* 2007;69:986-97.
  42. Pai MC, Jacobs WJ. Topographical disorientation in community-residing patients with Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:250-5.
  43. Pai MC, Jacobs WJ. Navigational disorder in patients with Alzheimer's disease. In: Chan AP, ed. *Alzheimer's Disease Research Trends*. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2008:275-88.
  44. Jacobs WJ, Thomas KGF, Laurance HE, et al. Place learning in virtual space II: Topographical relations as one dimension of stimulus control. *Learn Motivation* 1998;29: 288-308.
  45. Laurance HE, Thomas KGF, Newman MC, et al. Older adults map novel environments but do not place learn: Findings from a computerized spatial task. *Aging Neuropsychol Cogn* 2002;9:85-97.
  46. Astur RS, Taylor LB, Mamelak An, et al. Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behav Brain Res* 2002;132:77-84.
  47. Kalová E, Vlcek K, Jarolímová E, et al. Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behav Brain Res* 2005; 159:175-86.
  48. Jheng SS, Pai MC. The cognitive map in patients with early Alzheimer's disease: a computer-generated arena study. *Behav Brain Res* (in revision)
  49. Cheng PJ, Pai MC. Recognition of familiar scenes and faces in patients with very mild Alzheimer disease: an ERP study. *Clin Neurophysiol* (in revision)
  50. Curran T. Brain potentials of recollection and familiarity. *Mem Cognit* 2000;28:923-38.
  51. Engst FM, Martín-Loeches M, Sommer W. Memory systems for structural and semantic knowledge of faces and buildings. *Brain Res* 2006;1124:70-80.
  52. Chiu YC, Algase D, Whall A, et al. Getting lost: directed attention and executive functions in early Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:174-80.
  53. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, et al. Driver route-following and safety errors in early Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:832-7.
  54. Ott BR, Heindel WC, Papandonatos GD, et al. A longitudinal study of drivers with Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;70:1171-8.
  55. Tetewsky SJ, Duffy CJ. Visual loss and getting lost in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:958-65.
  56. Monacelli AM, Cushman LA, Kavcic V, et al. Spatial disorientation in Alzheimer's disease: the remembrance of things passed. *Neurology* 2003;61:1491-7.
  57. Grossi D, Fasanaro AM, Cecere R, et al. Progressive topographical disorientation: a case of focal Alzheimer's disease. *Neurol Sci* 2007;28:107-10.
  58. Mapstone M, Steffenella TM, Duffy CJ. A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology* 2003;60:802-8.
  59. Tu MC, Pai MC. Getting lost for the first time in patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2006;18:67-70.
  60. Gardy CL, McIntosh AR, Beig S, et al. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003;23:986-93.
  61. Pai MC. Delusions and visual hallucinations in dementia patients: focus on personal history of the patients. *Tohoku J Exp Med* 2008;216:1-5.