
Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Raumnavigation in realer Umgebung – eine distinkte
höhere Hirnleistung als sensitiver Indikator für eine
rechtsseitige Hippocampusdysfunktion**



Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi im Fach

Neurologie

vorgelegt von

Dr. med. Florian Schöberl, MHBA

2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Raumnavigation in realer Umgebung	5
2.1. Paradigma und Untersuchungsablauf	5
2.2. Validierungskohorte - Einfluss von Alter und Geschlecht	7
2.3. Vertikale 3D-Navigation versus horizontale 2D-Navigation	9
3. Raumnavigation bei akuter Läsion/Dysfunktion des Hippocampus	14
3.1. Fallbeispiel mit akuter hippocampaler Parenchymlutung rechts	14
3.2. Raumnavigation nach transienter globaler Amnesie	17
3.2.1. Navigationsleistung im longitudinalen Verlauf	17
3.2.2. Navigationsverhalten im longitudinalen Verlauf	18
3.2.3. Zerebrale Aktivierungen im FDG-PET	18
3.2.4. Einfluss von Episodendauer, Alter sowie Anzahl an DWI-Läsionen	19
4. Raumnavigation bei chronischer beidseitiger Vestibulopathie	22
4.1. Navigationsleistung	23
4.2. Navigationsverhalten inclusive Analyse der Kopf- und Augenbewegungen	23
4.3. Navigationsspezifische Hirnaktivierungsmuster mittels FDG-PET	24
5. Raumnavigation bei amnestischer leichter kognitiver Beeinträchtigung	28
5.1. Navigationsleistung	28
5.2. Navigationsverhalten inclusive visuellem Explorationsverhalten	29
5.3. Navigationsspezifische Hirnaktivierungsmuster mittels FDG-PET	30
6. Zusammenfassung	35
7. Literaturverzeichnis	37
8. Abkürzungsverzeichnis	41
9. Danksagung	42
10. Versicherung an Eides statt	43
11. Übersicht der relevanten Fachpublikationen	44

1. Einleitung

Die zielgerichtete und präzise Orientierung im Raum bzw. Raumnavigation stellt wie auch die sprachlichen Fähigkeiten oder die Fähigkeit zur Gedächtnisbildung eine distinkte höhere Hirnleistung dar. Durch den kombinierten Einsatz von Läsionsmodellen mit Testbatterien zur räumlichen Orientierung bzw. zum räumlichen Lernen (vor allem dem Morris Water Maze Task) konnten in Nagetieren der Hippocampus und entorhinale Kortex im Temporallappen als besonders Navigations-relevante Hirnareale identifiziert werden (Morris et al. 1982). Durch elektrophysiologische in vivo Ableitungen in diesen Hirnregionen während Testdurchläufen zum räumlichen Lernen konnten die folgenden, hoch spezialisierten Zelltypen als zelluläre Korrelate der Raumnavigation nachgewiesen und charakterisiert werden: die sog. Platzzellen („place cells“) im Hippocampus, welche jeweils nur an einer bestimmten Position im Raum entladen (O’Keefe and Dostrovsky 1971), die sog. Gitterzellen („grid cells“) im entorhinalen Kortex, welche jeweils an verschiedenen Positionen im Raum in einer hexagonalen Gitterstruktur Aktivität zeigen (Hafting et al. 2005) und die sog. Kopf-/Blickrichtungszellen („head direction cells“) im entorhinalen Kortex, welche spezifische Kopf-/Blickrichtungen kodieren (Taube et al. 1990).

Eine systematische Aufarbeitung publizierter Fallserien und Einzelfallbeschreibungen von Patienten mit beeinträchtigten Raum navigationsleistungen nach erlittenen Hirnläsionen temporomesial im (Para)hippocampus, temporooccipital im Gyrus lingualis/fusiformis sowie den hinteren Anteilen des Parietallappens incl. des Cuneus und Präcuneus prägte schließlich den Terminus der Topographagnosie als ein umschriebenes neuropsychologisches Syndrom mit Defiziten in der Raumnavigation (Aguirre et al. 1998; Aguirre and D’Esposito 1999). Umgekehrt konnte bei Londoner Taxifahrern eine Zunahme des rechtsseitigen hippocampalen Volumens in Korrelation zu der Zeitdauer des Ausübens ihrer Tätigkeit als Taxifahrer gezeigt werden (Maguire et al. 2000).

Zeitlich weitgehend parallel dazu ließen sich durch die Kombination funktioneller MRT-Bildgebung (sog. „blood oxygen level dependent“ bzw. BOLD-fMRT) mit Desktop-basierten virtuellen Raum navigationsparadigmen an gesunden Probanden - in großer Übereinstimmung zu den aufgeführten Läsionsanalysen - Netzwerk-artige Hirnaktivierungsmuster insbesondere im (Para)hippocampus und entorhinalen Kortex im mesialen Temporallappen sowie im Präcuneus/Cuneus/posterioren cingulären Kortex im Parietallappen nachweisen (Epstein and Vass 2014; Grön et al. 2000).

Im weiteren Verlauf konnten durch die Verwendung zunehmend realitäts- und alltagsnaher Navigationsparadigmen sowie in der zeitlichen und örtlichen Auflösung präziserer BOLD-basierter fMRT-Verfahren beim Menschen zwei wesentliche Navigationsstrategien herausgearbeitet werden: einerseits eine sog. *egozentrische*, von der eigenen Position im Raum maßgeblich abhängige Navigationsweise durch das kumulative Abschätzen von Richtungen und Entfernungen („Kompass-artig“); andererseits eine sog. *allozentrische*, von der eigenen Position im Raum weitgehend unabhängige, an externen Bezugspunkten und -objekten orientierte Kartierung und mentale Repräsentation der Umgebung („Karten-artig“; „cognitive-map“) (Ekstrom et al. 2014; Epstein and Vass 2014) (Abb. 1).

Kritisch zu diskutieren ist hierbei, dass bei derartigen fMRT-basierten virtuellen Navigationsparadigmen eine artifizielle Bias zu Gunsten der visuellen Wahrnehmung und Prozessierung von szenischen Eindrücken (sog. optic flow) vorliegt. Das wesentlich kennzeichnende Charakteristikum der Raumorientierung in realer Umgebung unter Alltagsbedingungen, welche eine multisensorische Integrationsleistung sensibler Afferenzen von den Beinen sowie der motorischen Efferenzkopie zu den Beinen bei der Lokomotion, Aktivierungen des vestibulären Systems durch beständige Kopf-/Augenbewegungen sowie der Wahrnehmung und Verarbeitung visueller Reize darstellt, wird nicht hinreichend abgebildet (Schöberl et al. 2020b; Taube et al. 2013).

Ferner erfolgte bis dato keine Fusion der aus Läsionsstudien neurologischer Patienten erhobenen phänomenologisch-syndromalen Beschreibungen zu Raumnavigationsstörungen mit den mittels fMRT-basierter virtueller Navigationsparadigmen an gesunden Probanden gewonnenen konzeptionell-theoretischen Erkenntnissen.

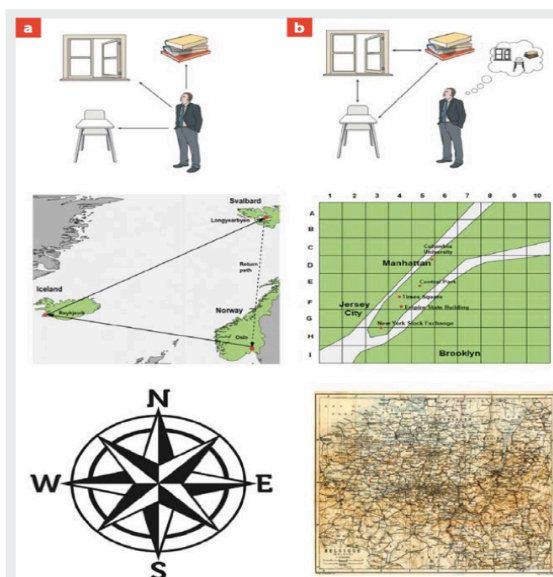


Abbildung 1: Schematische Darstellung der beiden verschiedenen Navigationsstrategien

- a) *Egozentrische* Navigationsstrategie: Externe (Ziel)objekte werden stets in Bezug zur eigenen Position im Raum gesetzt. Durch das kumulative Abschätzen von Richtungen und Distanzen immer in Bezug zur eigenen Position im Raum werden Wegtrajektorien zu externen (Ziel)objekten geplant und absolviert. Die Navigation läuft also im Prinzip „Kompass-artig“ ab.
- b) *Allozentrische* Navigationsstrategie: Die exakte Lokalisation externer (Ziel)objekte gelingt ohne unmittelbaren Bezug zur eigenen Position im Raum. Somit können verschiedene externe (Ziel)objekte auch relativ zueinander lokalisiert werden unabhängig von der eigenen Position im Raum. Die Navigation läuft also im Prinzip „Karten-artig“ ab.

2. Raumnavigation in realer Umgebung

Zusätzlich zu den beschriebenen methodischen Ansätzen zur Untersuchung der Raumnavigation mittels virtueller Desktop-basierter Testbatterien wurde in einzelnen Studien auch die Raumnavigationsleistung in realer Umgebung erhoben (Chrastil and Warren 2012, 2013). Eine simultane Analyse der Hirnaktivierungsmuster während solcher Navigationsparadigmen in realer Umgebung jedoch erfolgte dabei nicht. Unser Ziel bestand darin, diese methodische Lücke zu schließen durch die Fusion von Hirnaktivierungsanalysen während einer Raumnavigationsaufgabe in realer Umgebung.

2.1. Paradigma und Untersuchungsablauf

Das hierzu entwickelte Navigationsparadigma besteht aus einer zehn Minuten langen Explorationsphase („guided routes“), in der den Studienteilnehmern die exakte Lokalisation der fünf verschiedenen Zielobjekte in standardisierter Reihenfolge und damit standardisierten Routen gezeigt wird. In der ebenfalls zehn Minuten dauernden Navigationsphase sollen die Studienteilnehmer 15 verschiedene Routen zu diesen Zielobjekten selbstständig absolvieren. Die einzelnen Routen bestehen aus Routen, welche identisch sind zu den Routen der Explorationsphase (sog. „retraced/familiar/egocentric routes“) sowie aus davon abweichenden, neuartigen (sog. „recombined/novel/allocentric routes“) (Abb. 2a). Ferner gibt es in diesem Navigationsparadigma eine mögliche Abkürzungsstrecke (sog. „shortcut route“), welche in der Explorationsphase nicht absolviert wird und einen Indikator für das Erfassen der Raumgeometrie der Umgebung im Sinne des Ausbildens einer sog. „cognitive map“, also einer *allozentrisch* dominierten Navigationsstrategie darstellt (Abb. 2a). Mittels einer Kopfkamera, welche alle Studienteilnehmer während des gesamten Navigationsparadigmas auf der Stirn tragen, wird die Aufzeichnung sämtlicher Augen- und Kopfbewegungen und damit Objektfixationen ermöglicht, welche post-hoc auf den Grundriss des Navigationsparadigmas übertragen werden können für jeden einzelnen Studienteilnehmer (Abb. 2b). Durch die zeitlich abgestimmte Injektion von ^{18}F -Fluorodesoxyglucose (FDG) unmittelbar nach der Explorationsphase und damit direkt vor der Navigationsphase ist es möglich, die Hirnaktivierung während der zehnminütigen Navigationsphase zu erfassen (Abb. 2c). Denn bekanntermaßen werden ca. 90 % der injizierten FDG über einen Glucosetransporter in die aktivierten Nervenzellen in den ersten zehn Minuten unmittelbar nach der Applikation aufgenommen und können somit mittels einer anschließenden Positronenemissionstomographie (PET) visualisiert werden (Ginsberg et al. 1988; Sokoloff 1977). An einem

zweiten Untersuchungstag absolvieren alle Studienteilnehmer ein sog. „Lokomotions-PET“, bei dem die Hirnaktivierungsmuster im FDG-PET während stereotyper Lokomotion dargestellt werden (la Fougère et al. 2010). Durch direkte Subtraktion der Lokomotions-induzierten Hirnaktivierungen von den Hirnaktivierungen während des Navigationsparadigmas in realer Umgebung ist es möglich, die mit dem Absolvieren der Raumnavigationsaufgabe assoziierten Hirnaktivierungsmuster darzustellen.

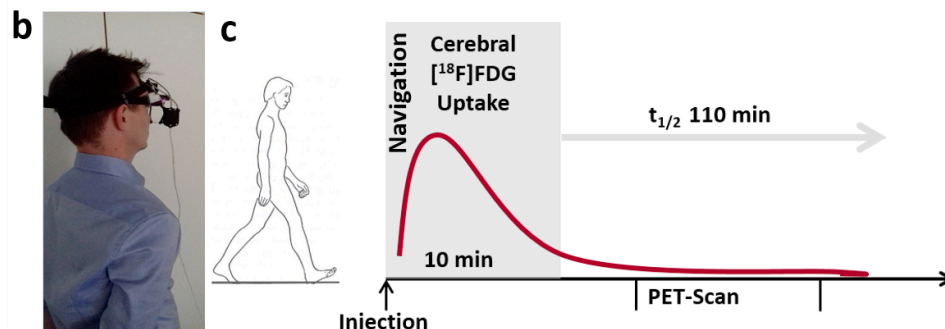
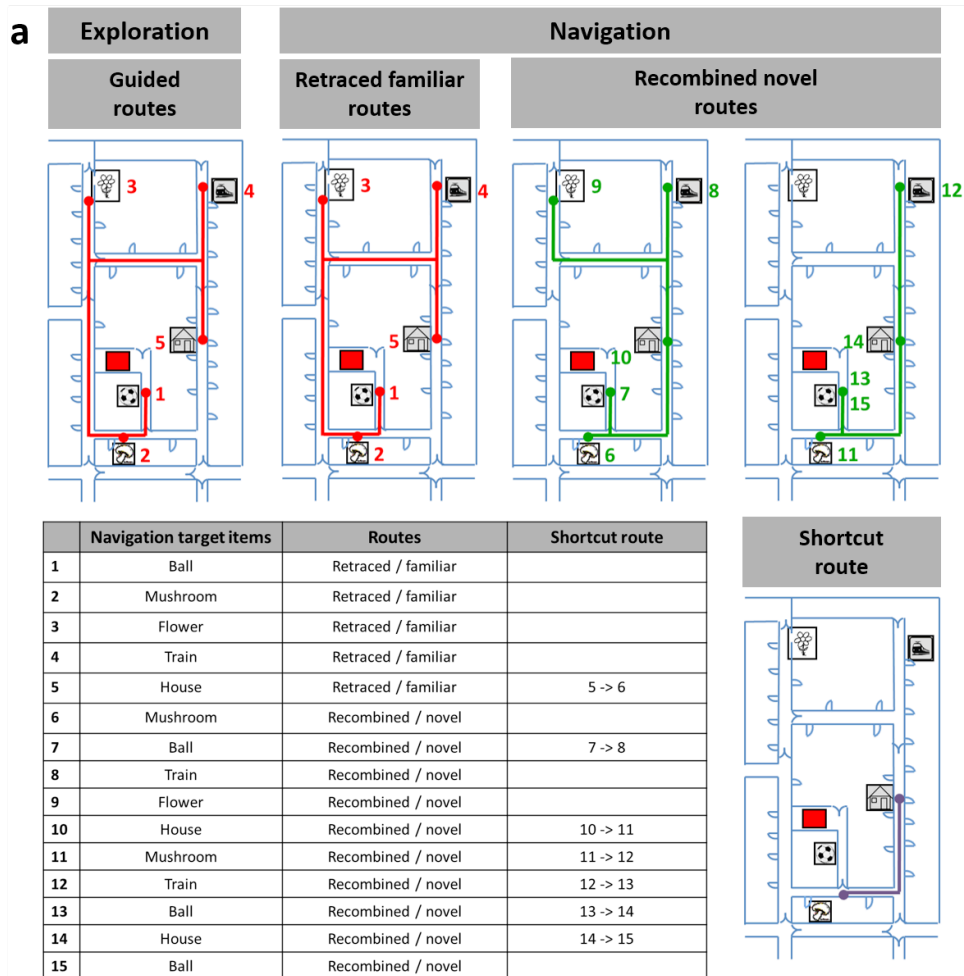


Abbildung 2: Darstellung des Ablaufs des Navigationsparadigmas in realer Umgebung

- a) Explorationsphase: Dem Studienteilnehmer werden die fünf verschiedenen Zielobjekte (Ball – Pilz – Blume – Zug – Haus) in standardisierter Reihenfolge gezeigt.

Navigationsphase: Der Studienteilnehmer soll die gezeigten Zielobjekte selbstständig wiederfinden. Von den insgesamt 15 verschiedenen Routen sind ein Teil der Routen identisch zu den Routen in der Explorationsphase („retraced familiar routes“), während bei dem anderen Teil es sich um neuartige, unbekannte („recombined novel routes“) handelt. Zudem gibt es für sechs der abgefragten Routen eine mögliche Abkürzung („shortcut route“), die während der Explorationsphase nicht gezeigt wird.

- b) Mittels einer Blick-gesteuerten Kopfkamera werden während des gesamten Navigationsparadigmas die Augen- und Kopfbewegungen sowie einzelnen Objektfixationen registriert, so dass diese posthoc bei jedem Studienteilnehmer analysiert werden können.
- c) Mittels FDG-PET werden die Hirnaktivierungen während des Navigationsparadigmas visualisiert. Durch die Subtraktionsmethode werden die Lokomotions-bedingten Hirnaktivierungen, welche an einem separaten Untersuchungstag bei jedem Studienteilnehmer im Rahmen stereotyper Lokomotion erfasst werden, herausgemittelt.

2.2. Validierungskohorte - Einfluss von Alter und Geschlecht

Das beschriebene Raumnavigationsparadigma wurde etabliert und validiert an einer Kohorte von 30 gesunden Probanden (durchschnittliches Alter 45.9 ± 16.5 Jahre, Frauen: $n=14$; Männer: $n=16$) (Irving et al. 2018b). 73.3 % der Probanden absolvierten das Raumnavigationsparadigma ohne Fehler. Mit zunehmenden Alter war eine tendenziell höhere Fehlerrate zu verzeichnen ($r=0.36$; $p=0.05$). Darüberhinaus waren altersabhängige Veränderungen im visuellen Explorationsverhalten und den absolvierten Wegtrajektorien während der Navigationsaufgabe nachweisbar. Mit zunehmendem Alter der Probanden waren signifikant mehr Sakkaden, also schnelle Augenbewegungen zum Wechsel der Fixationsziele, ($r=0.49$; $p=0.006$) und insbesondere mehr Objekt-spezifische Sakkaden ($r=.54$; $p=0.002$), also Sakkaden gerichtet auf Objekte, welche als Orientierungshilfen (sog. Landmarken) dienen können, nachzuweisen. Ferner war die Dauer der Fixation solcher Landmarken auch signifikant erhöht bei den älteren Probanden ($r=0.46$; $p=0.01$). Zudem wurde die mögliche Abkürzungsstrecke mit zunehmendem Alter signifikant seltener verwendet ($r=0.44$; $p=0.015$) (Abb. 3). Auch die Hirnaktivierungsmuster wiesen altersabhängige Unterschiede auf insofern, als dass mit zunehmendem Alter geringere Aktivierungen im Hippocampus beidseits sowie im Präcuneus nachweisbar waren ($p<0.005$) mit stattdessen vermehrten Aktivierungen in frontobasalen Kortexarealen, den Stammganglien sowie in der Kleinhirnhemisphäre ($p<0.005$) (Abb. 4). Generell waren während der Raumnavigationsaufgabe in realer Umgebung die aus den fMRT-Paradigmen bekannten wesentlichen Hirnregionen (Hippocampus, retrosplenialer Kortex, Präcuneus, posteriorer Parietalkortex, frontobasale Kortexregionen, Stammganglien, Kleinhirn) aktiviert.

Hingegen waren keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Navigationsleistung sowie -verhalten (visuelle Explorationen, zurückgelegte Wegtrajektorie) nachweisbar bei marginalen Unterschieden in den Hirnaktivierungsmustern (Frauen vs. Männer: erhöhte Aktivierungen im linksseitigen Hippocampus sowie Gyrus temporalis medius rechts; Männer vs. Frauen: erhöhte Aktivierungen im oberen Kleinhirnwurm; jeweils $p < 0.05$).

Somit lässt sich konstatieren, dass der methodische Ansatz zur simultanen Erfassung von Navigationsleistung und -strategie sowie der Hirnaktivierungsmuster während einer Raumnavigationsaufgabe in realer Umgebung funktioniert, die aus der Fachliteratur bekannte altersbedingte milde Beeinträchtigung in der Navigationsleistung durch Defizite in der allozentrischen Navigationsweise sowie die korrelierenden Navigations-spezifischen Hirnaktivierungen sich replizieren ließen (Bates and Wolbers 2014; Harris et al. 2012; Lester et al. 2017).

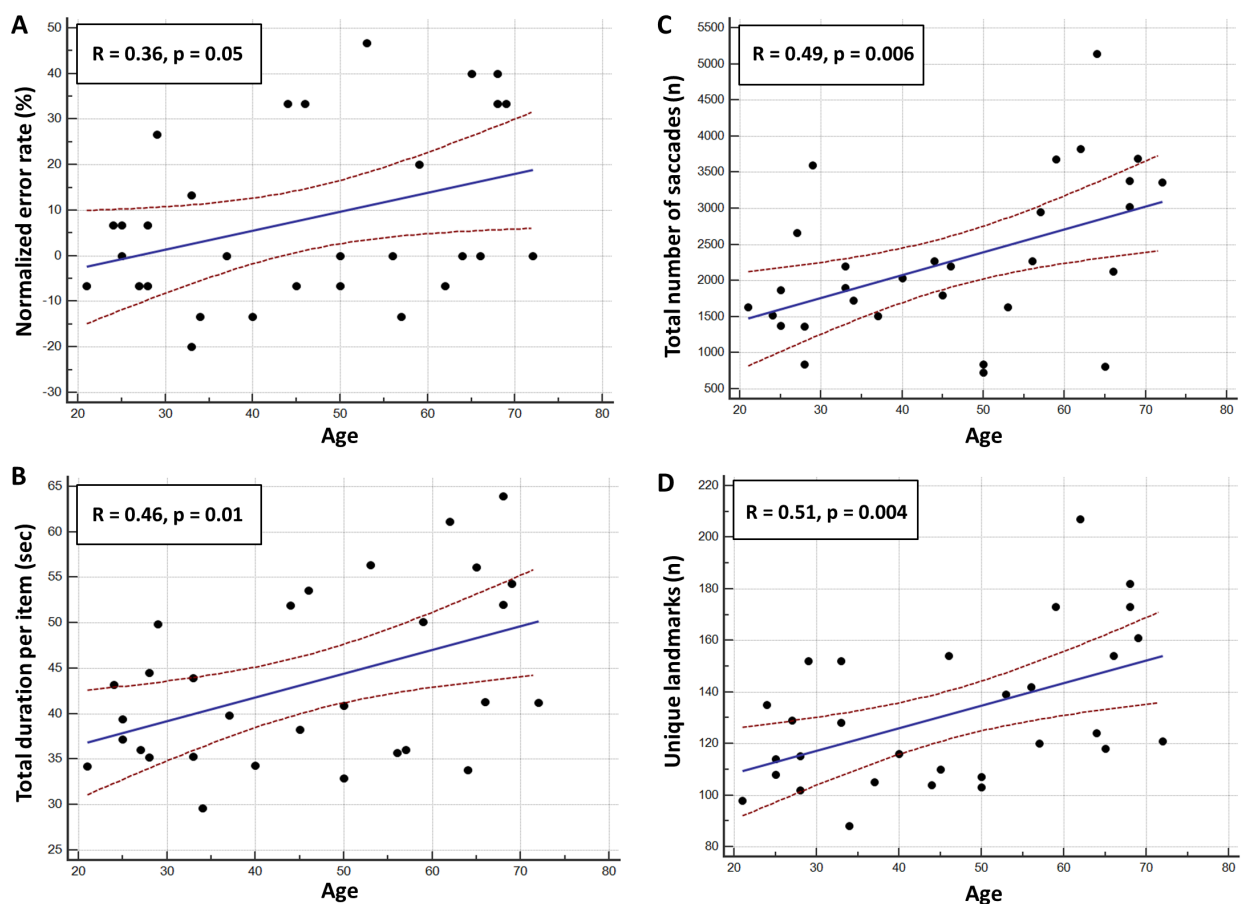


Abbildung 3: Altersabhängige Unterschiede in der Raumnavigationsleistung sowie -strategie

- Es zeigt sich eine tendenziell höhere Fehlerrate mit zunehmendem Alter.
- Die Dauer der einzelnen Objektfixationen ist erhöht mit zunehmendem Alter.
- Die Gesamtzahl an Sakkaden, also schnellen Augenbewegungen zum Fixationswechsel ist erhöht bei höherem Alter.
- Die Fixationen von Objekten, welche als Landmarks zur (Re)orientierung in dem Raumnavigationsparadigma dienen können, sind erhöht mit zunehmendem Alter.

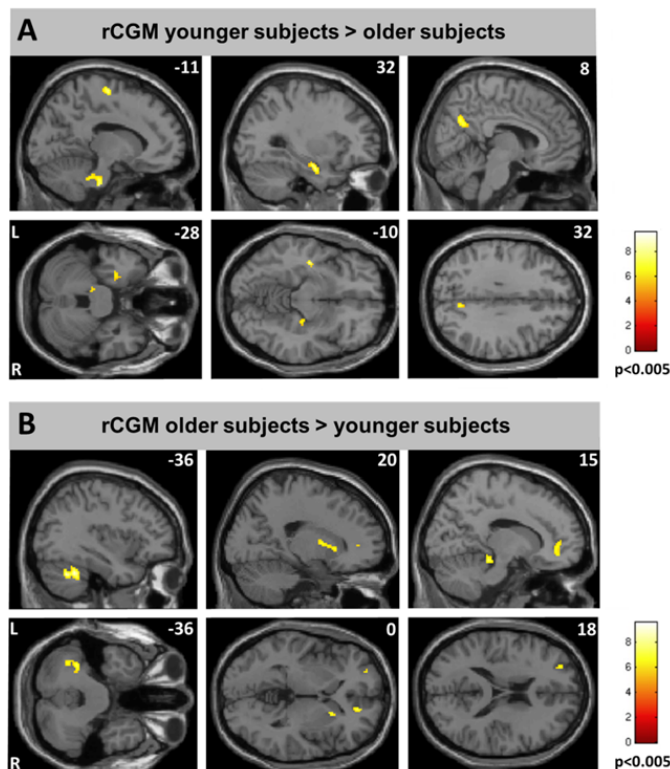


Abbildung 4: Altersabhängige Unterschiede in den Navigations-spezifischen Hirnaktivierungsmustern

- a) Mit zunehmenden Alter zeigt sich eine reduzierte neuronal-synaptische Aktivität im Hippocampus, Präcuneus sowie pontinen Tegmentum.
- b) Hingegen zeigen sich in höherem Alter erhöhte Aktivierungen in frontobasalen Kortexarealen, im Striatum sowie Paraflocculus des Kleinhirns.

2.3. Vertikale 3D-Navigation versus horizontale 2D-Navigation

Während die Raumnavigationsfähigkeit beim Menschen in Erd-horizontaler, also zweidimensionaler Ausrichtung (2D-Navigation), bereits sehr umfassend untersucht worden ist, existieren bis dato hingegen nur einzelne Studien zur Raumnavigation des Menschen im dreidimensionalen Raum (3D-Navigation), also unter Berücksichtigung auch des vertikalen Bewegungsvektors, wie dies beim Navigieren in größeren mehrstöckigen Gebäuden der Fall ist. Bei Nagetieren wie der Ratte gibt es Hinweise darauf, dass die vertikale Fortbewegung und insbesondere zielgerichtete Navigation im Raum nicht so präzise kodiert sein könnten durch die „place cells“ im Hippocampus sowie die „grid cells“ im entorhinalen Kortex wie die horizontale Raumnavigation (Grieves et al. 2020; Hayman et al. 2011). Generell verdichten sich die Hinweise darauf, dass die unter den natürlichen Lebensbedingungen einer Spezies vorherrschenden Bewegungsvektoren ein andersartiges zelluläres Korrelat haben könnten und vor allem präziser auf zellulärer sowie suprazellulärer Netzwerkebene kodiert sein könnten als die nicht alltäglichen Bewegungsvektoren (Brandt and Dieterich 2013; Hayman et al. 2011; Jeffery et al. 2013). Um diese Fragestellung für den Menschen zu untersuchen,

erweiterten wir unser reales Navigationsparadigma um ein vertikal ausgerichtetes Paradigma, um Erd-horizontale 2D-Navigation mit Erd-vertikaler 3D-Navigation mittels eines Cross-over-Studiendesigns an einer Kohorte gesunder Probanden (durchschnittliches Alter 54 ± 8.9 Jahre; Frauen: $n=12$; Männer: $n=12$) im direkten Vergleich zu untersuchen (Abb. 5) (Zwergal et al. 2015). Dabei zeigten sich als wesentliche Ergebnisse eine signifikant höhere Fehlerrate bei Erd-vertikaler Navigation (Erd-horizontale Navigation: 13 ± 9 %; Erd-vertikale Navigation: 37 ± 15 %; $p < 0.01$) bei verändertem visuellen Explorationsverhalten mit insbesondere weniger Landmarkenfixationen (Erd-horizontale Navigation: 748 ± 178 ; Erd-vertikale Navigation: 159 ± 51 ; $p < 0.001$) (Abb. 6). Während unter beiden Navigationsbedingungen eine Aktivierung des rechtsseitigen Hippocampus nachweisbar war, lagen die wesentlichen Unterschiede der beiden Navigationsbedingungen (2D vs. 3D) im Wesentlichen darin: Bei 2D-Navigation waren vor allem sekundär visuelle Kortexareale aktiviert, welche relevant sind zur Verarbeitung visuell-szenischer Informationen, insbesondere auch zur Prozessierung externer visueller Objekte, welche als Landmarken zur (Re)orientierung dienen können (Abb. 7). Hingegen beim Absolvieren des vertikal orientierten 3D-Navigationsparadigmas zeigte sich eine stärkere Aktivierung auch des linksseitigen Hippocampus sowie darüberhinaus vor allem solcher Hirnregionen wie dem beidseitigen Kleinhirn, der Pons und der beidseitigen Inselrinde, welche an der Prozessierung vestibulärer sowie somatosensorischer Informationen grundlegend beteiligt sind (Abb. 7).

Somit kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass beim Menschen sowohl bei 2D- als auch 3D-Navigationsaufgaben der rechtsseitige Hippocampus als Kernregion zur mentalen Repräsentation der räumlichen Umgebung im Sinne einer sog. inneren Raumkarte der Umgebung (sog. „cognitive map“) gleichermaßen aktiviert wird und somit offensichtlich eine isotrope Abbildung der Umgebung unabhängig vom dominierenden Bewegungsvektor im rechtsseitigen Hippocampus stattfindet. Dieses Ergebnis konnte in nachfolgenden VR- und fMRT-basierten Studien an gesunden menschlichen Probanden auch so bestätigt werden (Kim et al. 2017; Kim and Maguire 2018a, 2019). Hingegen die erheblichen Unterschiede in der Zuhilfenahme visueller Landmarken als (Re)orientierungshilfen mit relevant weniger Fixationen visueller Landmarken während 3D-Navigation scheinen einerseits direkte Auswirkungen auf die Navigationsleistung in Form einer erhöhten Fehlerrate zu haben, andererseits auch direkt korreliert zu sein mit der Rekrutierung unterschiedlicher zerebraler Netzwerke während 2D- versus 3D-Navigation im Sinne einer Anisotropie von 2D- versus 3D-Navigation beim Menschen (Zwergal et al. 2015). Derartige Unterschiede ließen sich in den VR-fMRT-basierten Experimenten zur 3D-Navigation beim Menschen nicht reproduzieren (Kim et al. 2017; Kim and Maguire 2018b). Dies liegt aber vermutlich primär in

den unterschiedlichen methodischen Ansätzen begründet, da selbst eine hochauflösende und alltagsrealistische 3D-VR nicht zwingend zu gleichermaßen ausgeprägten somatosensorischen sowie insbesondere vestibulären Aktivierungen führt wie das hier verwendete 3D-Navigationsparadigma in realer Umgebung.

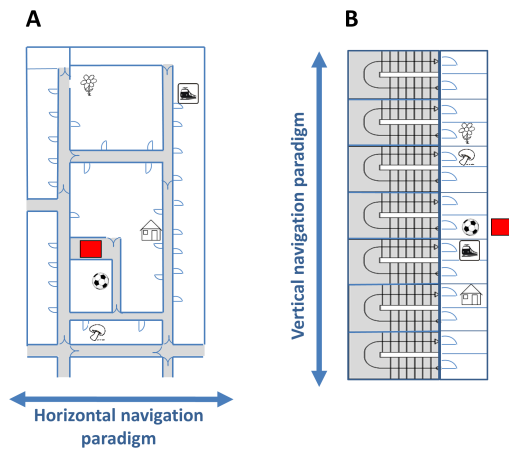
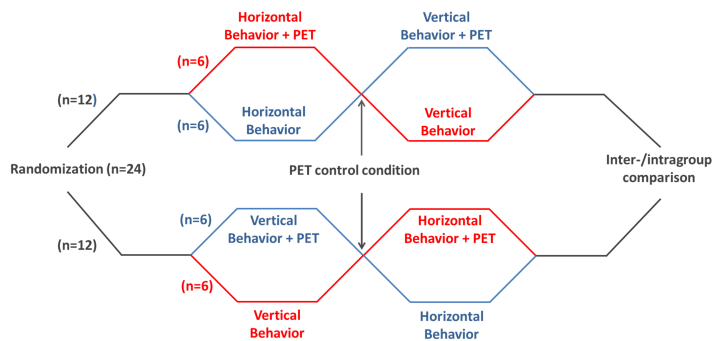


Abbildung 5: Darstellung des Crossover Studiendesigns in den beiden Navigationsparadigmen

Oben:
Es sind die beiden verschiedenen Navigationsparadigmen (A: horizontale 2D-Navigation; B: vertikale 3D-Navigation) dargestellt.

Unten:
Es erfolgte eine Randomisierung der Studienkohorte derart, dass die Hälfte der Studienteilnehmer (n=12) zunächst das horizontale 2D-Navigationsparadigma absolvierte und die andere Hälfte der Studienteilnehmer (n=12) zunächst das vertikale 3D-Navigationsparadigma. Die jeweils zweite Navigationstestung (2D oder 3D) fand in einem zeitlichen Abstand von 8-12 Wochen statt.



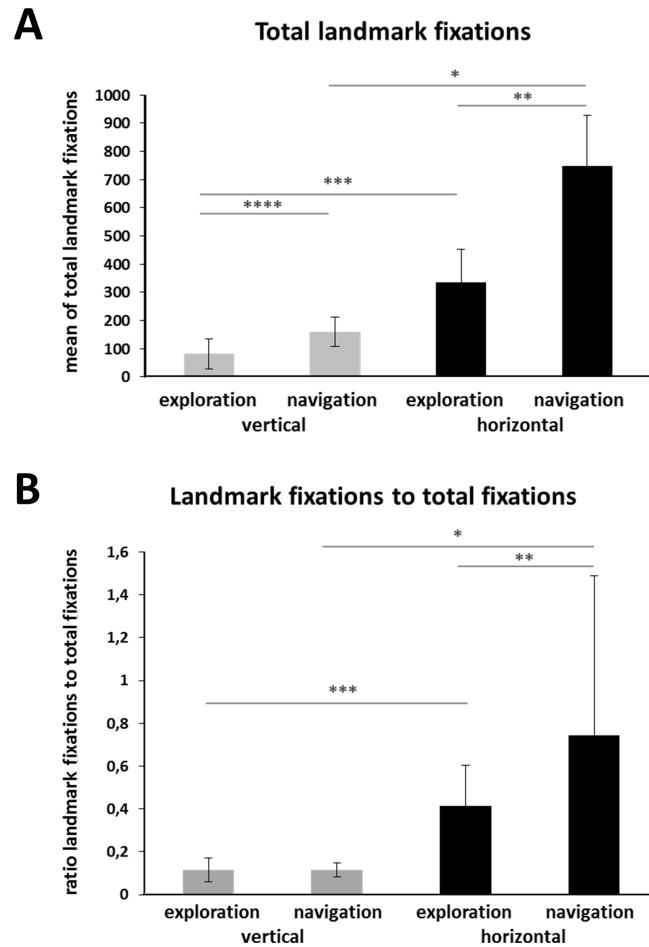


Abbildung 6: Darstellung Landmarkenfixationen während der beiden Navigationsparadigmen

- Dargestellt ist der signifikante Unterschied der absoluten Anzahl an Landmarkenfixationen während 2D- und 3D-Navigation. In beiden Navigationsparadigmen (2D und 3D) wurden während der Navigationsphase jeweils signifikant mehr Landmarkenfixationen dokumentiert als während der Explorationsphase. Zudem erfolgten während 2D-Navigationsparadigma sowohl während der Explorationsphase als auch der Navigationsphase signifikant mehr Landmarkenfixationen als während des 3D-Navigationsparadigmas.
- Auch im Verhältnis der Landmarkenfixationen, also spezifischen Fixationen von Objekten, welche als (Re)orientierungsmarken dienen können, zu den Gesamtfixationen zeigte sich eine signifikant höhere Rate an Landmarkenfixationen während des 2D-Navigationsparadigmas.

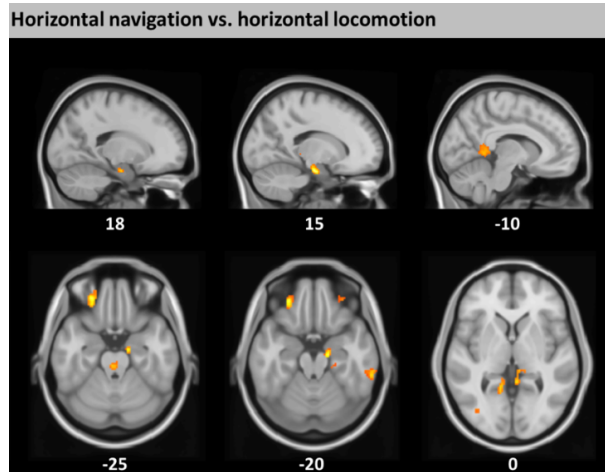
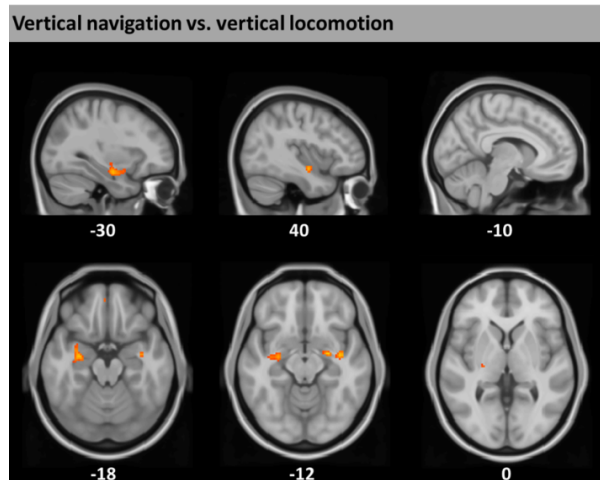


Abbildung 7: Darstellung der Hirnaktivierungen im FDG-PET

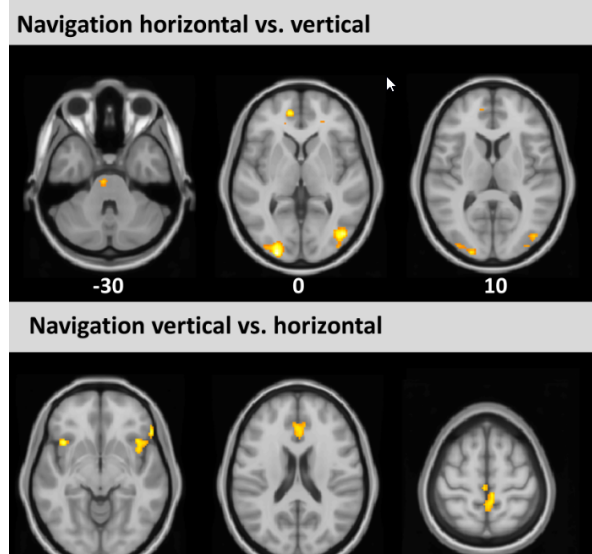
Oben:

Beim direkten Vergleich von 2D-Navigation versus stereotyper 2D-Lokomotion waren erhöhte Hirnaktivierungen im pontinen Tegmentum sowie vor allem im rechtsseitigen Hippocampus und beidseitigen retrosplenialen Kortex nachweisbar ($p < 0.005$).



Mitte:

Beim direkten Vergleich von 3D-Navigation versus stereotyper 3D-Lokomotion waren erhöhte Hirnaktivierungen im Hippocampus beidseits nachweisbar ($p < 0.005$).



Unten:

Beim direkten Vergleich der Hirnaktivierungen bei 2D- versus 3D-Navigation zeigten sich erhöhte Hirnaktivierungen in frontobasalen Hirnarealen sowie insbesondere in sekundären visuellen Kortextarealen parietooccipital beidseits ($p < 0.005$).

Beim direkten Vergleich 3D- versus 2D-Navigation hingegen waren erhöhte Hirnaktivierungen im vorderen und hinteren Cingulum sowie in der vorderen Inselrinde nachweisbar ($p < 0.005$).

3. Raumnavigation bei akuter Läsion/Dysfunktion des Hippocampus

Akut erworbene zerebrale Läsionen in für die Raumnavigation relevanten Hirnarealen wie insbesondere dem Hippocampus, dem Parahippocampus, dem retrosplenialen Kortex sowie hinteren Anteilen des Parietalkortex können zu Defiziten in der Raumnavigation führen (Aguirre et al. 1998; Aguirre and D'Esposito 1999; Claessen and van der Ham 2017). Bei der großen Mehrzahl der bis dato publizierten Fälle jedoch lagen zum Teil sehr ausgedehnte zerebrale Läsionen vor, so dass eine Differenzierung hinsichtlich des für die Defizite in der Raumnavigation besonders relevanten Hirnareals nicht möglich war. Ferner existieren bis dato keine standardisierten und systematischen Verlaufsuntersuchungen der Raumnavigation, so dass über die Prognose von Raumnavigationsdefiziten nach akut erworbenen zerebralen Läsionen keine validen Aussagen getroffen werden können.

3.1. Fallbeispiel mit akuter hippocampaler Parenchymblutung rechts

Der 55-jährige Patient H.W. stellte sich notfallmäßig neurologisch vor mit dem Leitsymptom einer akut einsetzenden Entfremdung der bekannten Umgebung auf dem Heimweg von der Arbeit (Irving et al. 2018a). Fokal neurologische Defizite waren nicht feststellbar. In der MRT-Bildgebung des Gehirns war eine umschriebene Blutung rechts mesiotemporal nachweisbar. Diese Läsion lag direkt im Übergangsbereich vom rechtsseitigen Hippocampus und angrenzenden parahippocampalen Kortex, wie eine dreidimensionale MRT-basierte Analyse ergab (Abb. 8). Eine sorgfältige neuropsychologische Testung am Tag der erlittenen Blutung erbrachte bei dem Patienten keine Hinweise für Defizite in der Bildung neuer Gedächtnisinhalte (CERAD: Wortliste lernen gesamt: z-Wert 0.49; Wortliste lernen Durchgang 1: z-Wert 0.5; Wortliste lernen Durchgang 2: z-Wert 0.68; Wortliste lernen Durchgang 3: z-Wert -0.03; Wortliste verzögerter Abruf: z-Wert -0.09; Wortliste Erkennen: z-Wert 0.79; Figuren abzeichnen: z-Wert -0.7; Figuren verzögerter Abruf: z-Wert -1.27). Es waren auch keine Defizite der Exekutivfunktionen (CERAD: Trail making B: z-Wert -0.76; CLOX 1/2: 15/15 Punkten) sowie kein (Hemi)neglect (Line Bisection Test: Abweichung von der Mitte 0.5 ± 1.1 mm; Balloons-Test: Gesamt-B-Score 20; Lateralitäts-B-Index 100 %) nachweisbar. Am Tag zwei nach der Hirnblutung im rechtsseitigen Hippocampus/Parahippocampus waren jedoch erhebliche Defizite in der Raumnavigationsleistung im realen 2D-Navigationsparadigma bei dem Patienten H.W. zu erheben (Fehlerrate retraced familiar routes: Patient H.W. 100 % versus gesundes Kontrollkollektiv 5.0 ± 10.5 %; $t(9) = -28.500$, $p < 0.001$; Fehlerrate recombined novel routes: Patient H.W. 25 % versus gesundes

Kontrollkollektiv $1.4 \pm 4.5 \%$; $t(9) = -15.500$, $p < 0.001$). In der post-hoc Analyse der zurückgelegten Wegtrajektorie sowie des visuellen Explorationsverhaltens fiel auf, dass der Patient H.W. sich nur in einem Abschnitt des 2D-Navigationsparadigmas überhaupt aufhielt und sich deutlich länger an Wegkreuzungsstellen aufhielt ($t(9) = 4.118$, $p < 0.01$) (Abb. 9). Zudem war der Patient H.W. offensichtlich nicht in der Lage strategische visuelle Landmarken in der Explorationsphase zu selektionieren und auf diese dann in der Navigationsphase zur (Re)orientierung zurückzugreifen (Abb. 9). Stattdessen waren die visuellen Fixationen beim Patienten H.W. sehr unsystematisch.

In einer Verlaufsuntersuchung vier Monate nach der initialen hippocampal/parahippocampal rechtsseitigen Parenchymlutung war der Patient H.W. komplett beschwerdefrei. Er berichtete auch von einer kompletten Erholung seiner Raumnavigationsfähigkeiten ohne Defizite diesbezüglich im Alltagsleben. Passend zu seiner eigenen Wahrnehmung absolvierte der Patient H.W. das 2D-Navigationsparadigma komplett fehlerfrei und verwendete die mögliche Abkürzungstrecke häufiger als die gesunden Kontrollpersonen (Patient H.W.: 100 % versus gesunde Kontrollkohorte $40.0 \pm 46.07 \%$, $t(9) = -3.417$, $p < 0.01$) (Abb. 9).

Zusammenfassend illustriert der beschriebene Fall von H.W., dass eine umschriebene strategisch ungünstig gelegene Läsion im zerebralen Navigationsnetzwerk zu einer akuten und deutlichen Raumnavigationsstörung führen kann. Die beschriebenen Befunde belegen, dass eine solche Raumnavigationsstörung bzw. Topographagnosie ein distinktes neuropsychologisches Syndrom darstellen kann unabhängig von einem Neglect, einer Störung der Exekutivleistungen oder Neugedächtnisleistungen. Zudem impliziert die Analyse des Navigationsverhaltens (Wegtrajektorie und visuelles Explorationsverhalten), dass bei dem Patienten H.W. in der Akutphase die mentale Repräsentation des 2D-Navigationsparadigmas komplett misslang und verzerrt war. Somit erhärtet der Fall des Patienten H.W. das theoretische Konzept, dass der rechtsseitige Hippocampus eine besonders essentielle Rolle zur mentalen Repräsentation der Umgebung einnimmt (Burgess et al. 2002; Byrne et al. 2007a; Hartley et al. 2003). Bemerkenswert angesichts der Befunde in der (sub)akuten Phase nach der erlittenen hippocampalen/parahippocampalen Parenchymlutung rechtsseitig war die komplette Rückbildung der Raumnavigationsstörung bei dem Patienten H.W. nach vier Monaten. Dieser Verlauf deckt sich mit den Befunden vergleichbarer früherer Fallberichte (Gil-Néciga et al. 2002; Rivest et al. 2018) und spricht für eine große Plastizität des Raumnavigationsnetzwerkes des Menschen (Byrne et al. 2007b).

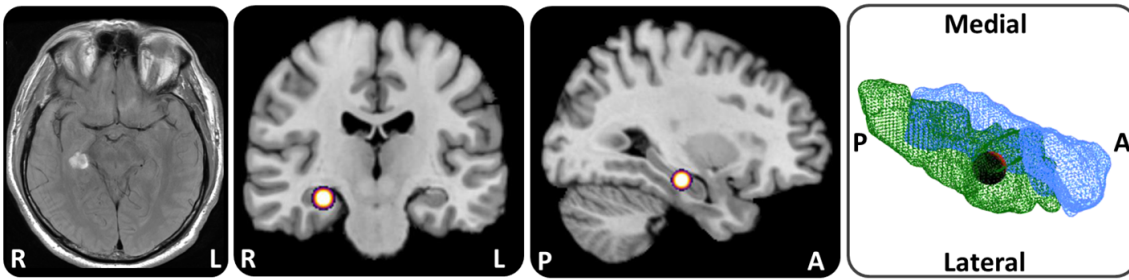


Abbildung 8: Dreidimensionale Rekonstruktion der exakten Lokalisation der Parenchymlutung

Wie die dreidimensionale Rekonstruktion aus dem 3-Tesla MRT-Datensatz zeigt, lag die erlittene Parenchymlutung des Patienten H.W. exakt im Übergangsbereich des vorderen Hippocampus zum unmittelbar lateral des Hippocampus angrenzenden parahippocampalen Kortex auf der rechten Seite.

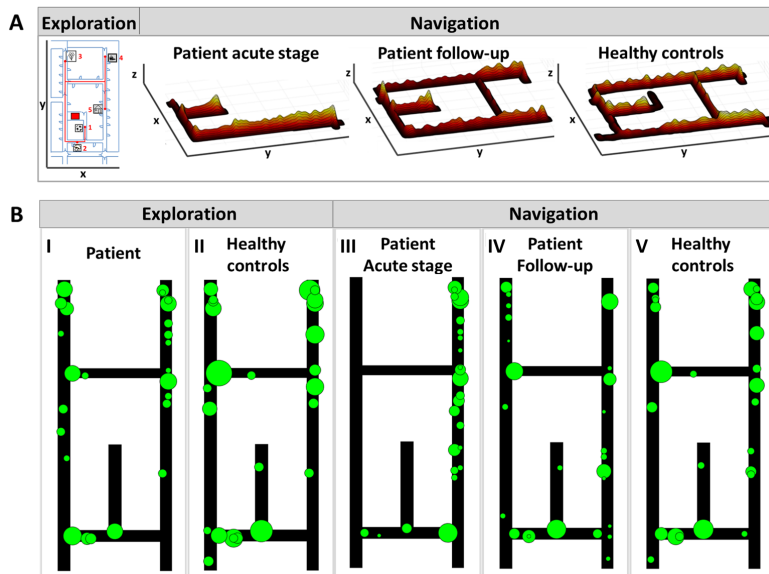


Abbildung 9: Darstellung des Navigationsverhaltens des Patienten H.W. im Zeitverlauf

Oben:
Hier ist die zurückgelegte Wegtrajektorie während der 2D-Navigationsaufgabe dargestellt. In der Akutphase hielt sich der Patient H.W. nur in einem Abschnitt des Navigationsparadigmas auf. In der Verlaufsuntersuchung zeigte sich dann eine komplett normalisierte Wegtrajektorie mit auch der Verwendung der Abkürzungsrouten.

Unten:
Hier sind die einzelnen Objektfixationen dargestellt. Korrelierend zur veränderten Wegtrajektorie zeigte der Patient H.W. in der Akutphase Objektfixationen nur in einem Abschnitt des 2D-Navigationsparadigmas. In der Verlaufsuntersuchung zeigte sich hier ebenfalls eine Normalisierung ohne relevante Unterschiede der Objektfixationen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen.

3.2. Raumnavigation nach transienter globaler Amnesie

Bei der transienten globalen Amnesie (TGA) handelt es sich um eine akut einsetzende antero- und retrograde Amnesie für die Zeitdauer von einer bis maximal 24 Stunden (Bartsch et al. 2006, 2007; Bartsch and Butler 2013; Bartsch and Deuschl 2010). Ursächlich für die Amnesie ist eine in der Ätiologie nicht ausreichend verstandene passagere Funktionsstörung beider Hippocampi mit dem kernspintomographischen Nachweis kleiner umschriebener punktförmiger Diffusionsrestriktionen im Hippocampus 24-72 Stunden nach dem Auftreten der TGA (Bartsch et al. 2006; Bartsch and Deuschl 2010). In Anbetracht der besonderen Rolle des (rechtsseitigen) Hippocampus für die Raumnavigation des Menschen drängt sich die Frage auf, inwieweit in der Subakutphase nach erlittener TGA noch Defizite in der Raumnavigation bestehen und wie sich diese im mittelfristigen Verlauf entwickeln. Zur Bearbeitung dieser Fragestellungen haben wir insgesamt 18 Patienten mit TGA (durchschnittliches Alter 64.7 ± 8.3 Jahre; Männer: $n=11$; Frauen: $n=7$) sowie 12 nach Alter gematchte gesunde Kontrollpersonen (durchschnittliches Alter 63.7 ± 5.2 Jahre; Männer: $n=6$; Frauen: $n=6$) in der Subakutphase, d.h. innerhalb von 2-3 Tagen nach dem Auftreten der TGA, sowie im mittelfristigen Verlauf, d.h. nach 3-4 Monaten, mit dem 2D-Navigationsparadigma untersucht (Schöberl et al. 2019).

3.2.1. Navigationsleistung im longitudinalen Verlauf

Die TGA-Patienten wiesen zum Zeitpunkt der 2D-Navigationstestung keine Defizite in der Exekutivfunktion (TMT-B; $p=0.33$) sowie der Neugedächtnisbildung (CERAD: Wortliste lernen, verzögerter Abruf und Diskrimination/Wiedererkennen, Figuren lernen; $p=0.52$, $p=0.58$, $p=0.91$, $p=0.11$) im direkten Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte auf. Auch im Beck-Depressions-Inventar (BDI) fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0.74$). Hingegen im 2D-Navigationsparadigma zeigten die TGA-Patienten in der Subakutphase eine signifikant höhere Fehlerrate (TGA-Kohorte: 22.0 ± 19.9 % versus Ktr: 2.4 ± 5.9 %; post-hoc Test mit $p<0.01$) (Abb. 10); auch in der Verlaufsuntersuchung drei bis vier Monate nach der TGA bestand immer noch ein deutlicher Trend hin zu einer schlechteren Raumnavigationsleistung bei den TGA-Patienten (TGA-Kohorte: 15.4 ± 18.3 % versus Ktr: 2.4 ± 5.9 %; post-hoc Test mit $p=0.062$) (Abb. 10). Die weiterführenden Analysen ergaben ein selektives Defizit der TGA-Patienten beim Ausführen neuartiger Routen („recombined/novel routes“) (TGA-Kohorte: 24.8 ± 19.6 % versus Ktr: 1.4 ± 4.5 %; $p<0.01$); in der Verlaufsuntersuchung bestätigte sich dieser Befund hin zu einem deutlichen Trend (TGA-Kohorte: 15.4 ± 20.9 % versus Ktr: 1.4 ± 4.5 %; $p=0.074$) (Abb. 10). Hingegen beim Absolvieren der in der Explorationsphase gezeigten und damit bekannte Routen („retraced/

familiar routes“) ergaben sich keine Gruppenunterschiede ($p=0.30$).

3.2.2. Navigationsverhalten im longitudinalen Verlauf

Die quantitative Analyse des visuellen Explorationsverhaltens zeigte zwar keine Unterschiede in der Gesamtzahl der visuellen Fixationen ($F=0.21$, $p=0.81$), Sakkaden ($F=1.49$, $p=0.24$) sowie auch der Gesamtzahl an Fixationen auf mögliche Landmarken ($F=0.083$, $p=0.92$) in der TGA-Kohorte in der Subakutphase sowie der Verlaufsuntersuchung nach drei bis vier Monaten im direkten Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte. Ebenso fanden sie keine Unterschiede der visuellen Fixationen sowie Sakkaden separat jeweils für die bekannten („retraced/familiar routes“) sowie die neuartigen („recombined/novel routes“) Routen ($F=0.19$, $p=0.44$; $F=0.19$, $p=0.83$; $F=0.64$, $p=0.53$; $F=2.2$, $p=0.13$). Weiterführende Analysen jedoch konnten zeigen, dass die TGA-Patienten mehr einzigartige Landmarken fixierten ($F=3.2$, $p=0.05$) und insbesondere das Verhältnis der Fixation einzigartiger Landmarken im Vergleich zu der Gesamtzahl an Sakkaden bei den TGA-Patienten größer war ($F=4.2$, $p<0.05$). Die post-hoc Analyse mit dem Sidak-Test bestätigte einen signifikanten Effekt für die Subakutphase ($p<0.05$) und zumindest auch eine Tendenz in der Verlaufsphase nach drei bis vier Monaten ($p=0.08$). Eine dezidierte Analyse der Wegtrajektorien während des 2D-Navigationsparadigmas ergab, dass die TGA-Patienten die mögliche Abkürzungsrouten sowohl in der Subakutphase ($X^2=14.4$, $p<0.001$) als auch der Verlaufsuntersuchung nach drei bis vier Monaten ($X^2=17.3$, $p<0.001$) signifikant seltener verwendeten (Abb. 11).

3.2.3. Zerebrale Aktivierungen im FDG-PET

Acht der insgesamt 18 TGA-Patienten erhielten während der Durchführung des 2D-Navigationsparadigmas in der Subakutphase eine FDG-PET-Untersuchung zur Darstellung der Navigations-spezifischen Hirnaktivierungsmuster im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Hierbei zeigten sich als wesentliche Befunde bei den TGA-Patienten gesteigerte neuronal-synaptische Aktivierungen im rechtsseitigen Hippocampus, beidseitigen retrosplenialen Kortex, im hinteren Parietalkortex, mesiofrontalen Kortexarealen beidseits sowie im Nucleus dentatus des Kleinhirns beidseits ($p<0.005$) (Abb. 12).

3.2.4. Einfluss von Episodendauer, Alter sowie Anzahl an DWI-Läsionen

Während ein höheres Alter sowie die Größe der Diffusionsrestriktionen im Hippocampus ($F=0.16$, $p=0.54$) sowie deren exakte Lokalisation in Bezug zur vorderen Kommissur ($F=0.068$, $p=0.84$) keine signifikante Korrelation mit der 2D-Raum navigationsleistung aufwiesen, bestand für die Dauer der TGA-Episode eine deutlich signifikante Korrelation mit der Navigationsleistung insofern, als dass eine längere Dauer der TGA mit einer höheren Fehlerrate und damit schlechteren Raum navigationsleistung in der Subakutphase einherging ($F=0.86$; $p<0.0001$) (Abb. 13).

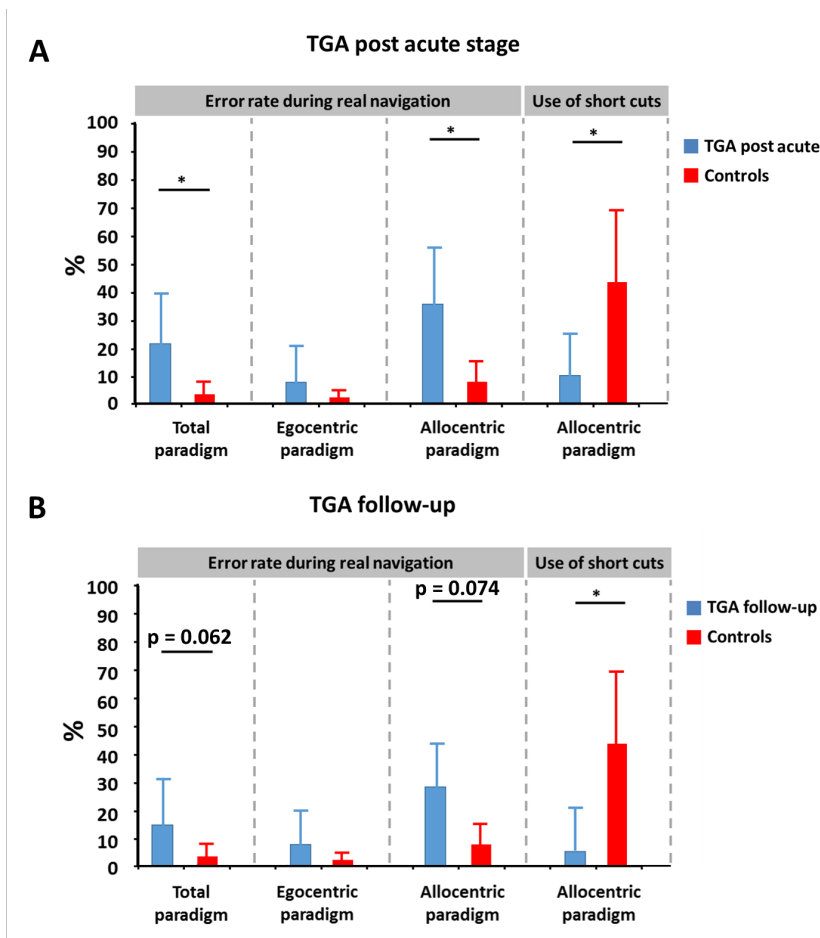


Abbildung 10: Darstellung der Navigationsleistung in der Subakutphase sowie in der Verlaufsuntersuchung

- a) In der Subakutphase (d.h. 2-3 Tage nach der TGA) zeigt sich eine signifikant höhere Fehlerrate im 2D-Navigationsparadigma in der TGA-Kohorte ($p<0.01$). Dieser Effekt beschränkte sich isoliert auf die neuartigen („recombined/novel/allocentric“) Routen ($p<0.01$). Zudem verwendeten die TGA-Patienten die mögliche Abkürzungsrouten signifikant seltener ($p<0.001$).
- b) In der Verlaufsuntersuchung nach 3-4 Monaten wiesen die TGA-Patienten in der Tendenz immer noch eine höhere gesamte Fehlerrate ($p=0.062$) bei insbesondere einer in der Tendenz erhöhten Fehlerrate bei den neuartigen („recombined/novel/allocentric“) Routen auf ($p=0.074$). Der signifikante Unterschied in der Verwendung der möglichen Abkürzungsstrecke blieb in vergleichbarem Ausmaß bestehen ($p<0.001$).

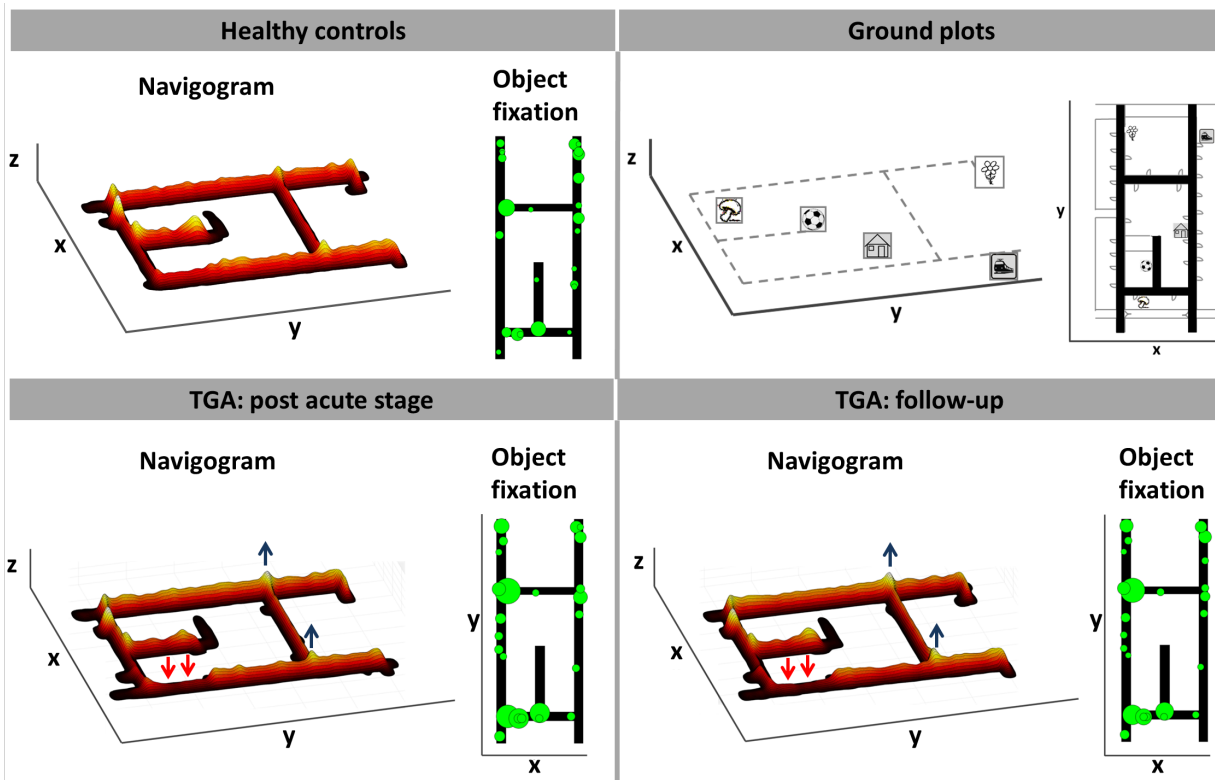


Abbildung 11: Darstellung des Navigationsverhaltens (Wegtrajektorie und visuelles Explorationsverhalten) im longitudinalen Verlauf

Die post-hoc Analyse des Navigationsverhaltens in Form Gruppen-spezifischer Navigogramme (TGA vs. Kontrollkohorte) ergab, dass die TGA-Kohorte sowohl in der Subakutphase (d.h. 2-3 Tage nach der TGA) als auch in der Verlaufsuntersuchung (d.h. 3-4 Monate nach der TGA) die mögliche Abkürzungsstrecke im 2D-Navigationsparadigma signifikant seltener verwendeten (rote Pfeile) ($p < 0.001$). Zudem zeigte sich im Vergleich zur Kontrollkohorte eine tendenziell längere Aufenthaltsdauer an Wegkreuzungspunkten in der TGA-Kohorte (schwarze Pfeile). In der qualitativen und quantitativen Analyse zeigten die TGA-Patienten eine größere Anzahl visueller Fixationen auf einzigartige Landmarken (grüne Kreise), insbesondere auf den geraden Abschnitten im 2D-Navigationsparadigma ($p = 0.05$). Das Verhältnis visueller Fixationen auf einzigartige Landmarken im Vergleich zur Gesamtzahl der Sakkaden war signifikant höher bei den TGA-Patienten ($p < 0.05$).

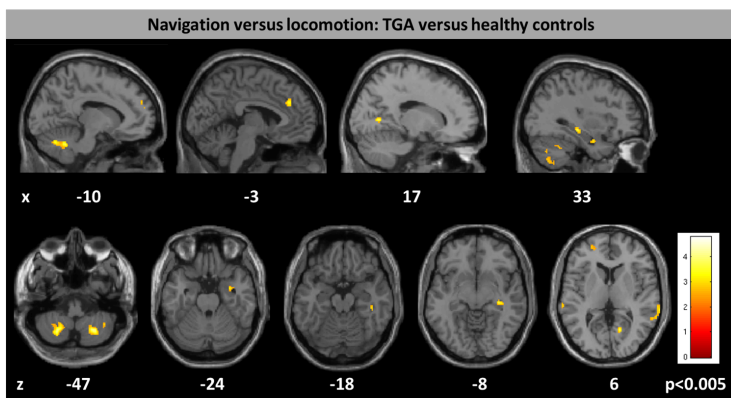


Abbildung 12: Darstellung der Hirnaktivierungsmuster in der Subakutphase mittels FDG-PET

Im direkten Vergleich zu den gesunden Kontrollen zeigten die TGA-Patienten ($n = 8$) in der Subakutphase signifikante Unterschiede in den Navigations-spezifischen Hirnaktivierungsmustern mit erhöhten Aktivierungen im rechtsseitigen Hippocampus, retrosplenialen Kortex, posterioren parietalen Kortex, mesiofrontal sowie in den Ncl. dentati des Kleinhirns ($p < 0.005$).

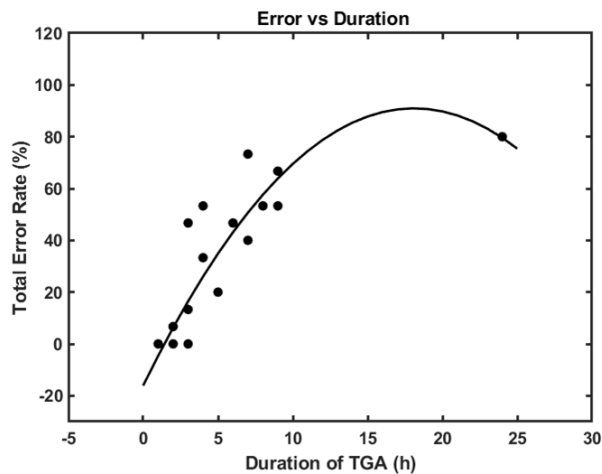


Abbildung 13: Darstellung der Korrelation der Dauer der TGA-Episode mit der Fehlerrate im 2D-Navigationsparadigma in der Subakutphase

Es war ein signifikanter Zusammenhang der Dauer der TGA-Episode mit der Navigationsleistung in der Subakutphase nachweisbar. Eine längere TGA-Episode wies eine deutlich signifikante Korrelation mit einer höheren Gesamtfehlerrate im 2D-Navigationsparadigma auf ($p < 0.0001$).

Zusammenfassend bestätigt diese Studie der 2D-Navigation an TGA-Patienten die große Bedeutung eines intakten (rechtsseitigen) Hippocampus zur präzisen und sicheren 2D-Raumnavigation unter realen Bedingungen. Somit weisen die erhobenen Ergebnisse eine große Übereinstimmung auf mit einer singulären früheren Studie, welche in einer virtuellen Version des Morris Water Maze Tasks ein schlechteres Abschneiden von TGA-Patienten in der Subakutphase aufwies (Bartsch et al. 2010). Bemerkenswert hierbei ist, dass die untersuchten TGA-Patienten zum Zeitpunkt der 2D-Navigationsuntersuchung in der Subakutphase (d.h. zwei bis drei Tage nach der TGA) in den Exekutivfunktionen, im verbalen sowie figural/visuo-konstruktivem Neugedächtnis sowie Abruf keine signifikanten Unterschiede zum Normkollektiv aufwiesen. Diese Ergebniskonstellation lässt eine höhere Sensitivität der 2D-Raum navigationsleistung in der Detektion einer (rechtsseitigen) hippocampalen Funktionsstörung diskutieren. Ferner zeigt sich zwar eine relevante Verbesserung dieser initialen Defizite im mittelfristigen Verlauf nach drei bis vier Monaten. Allerdings bestehen insbesondere im Absolvieren neuartiger („recombined/novel/allocentric“) Routen in der Tendenz immer noch größere Schwierigkeiten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die im Zeitverlauf (Subakutphase und Verlaufsuntersuchung nach drei bis vier Monaten) geringere Verwendung der Abkürzungsrouten bei den TGA-Patienten lässt diskutieren, dass durch die hippocampale Funktionsstörung im Rahmen der TGA die mentale Repräsentation der räumlichen Umgebung im Sinne des Erstellens einer sog. „inneren Raumkarte“ (sog. „cognitive map“) defizitär ist.

4. Raumnavigation bei chronischer beidseitiger Vestibulopathie

In Nagetieren führt eine beidseitige vestibuläre Deafferenzierung zu deutlichen Defiziten in der räumlichen Orientierungsfähigkeit sowie des räumlichen Lernens (Baek et al. 2010; Smith et al. 2005; Stackman et al. 2002; Zheng et al. 2009). Als elektrophysiologisches Korrelat dieser Verhaltensbeobachtungen wird eine Störung des Codes der sog. „head direction cells“ (Kopfrichtungszellen) im dorsalen Hirnstammtegmentum, Thalamus, entorhinalen Kortex und Subiculum sowie dadurch nachgeschaltet eine fehlerhafte bzw. nicht ausreichend präzise Kodierung der Orts-spezifischen „place cells“ im Hippocampus sowie „grid cells“ im entorhinalen Kortex angenommen (Aitken et al. 2018; Besnard et al. 2012).

Erstmals im Jahre 2005 konnten an Patienten mit beidseitiger kompletter vestibulärer Deafferenzierung (Zustand nach operativer Resektion von Vestibularisschwannomen beidseits bei Neurofibromatose Typ II) Defizite in der räumlichen Lernleistung in einer virtuellen Variante des Morris Water Maze Tasks nachgewiesen werden (Brandt et al. 2005). Als zu Grunde liegendes strukturell-pathologisches Korrelat wurde ein um ca. 15-20 % reduziertes Hippocampusvolumen bei diesen Patienten nachgewiesen (Brandt et al. 2005). In einer nachfolgenden Studie an Patienten mit erworbener inkompletter beidseitiger Vestibulopathie ließen sich eine verzögerte räumliche Lernleistung sowie eine Reduktion der grauen Substanz im Hippocampus/Parahippocampus nachweisen (Kremmyda et al. 2016). Allerdings in einer anderen Studie zur Raumorientierung mittels eines virtuellen Navigationsparadigmas in einer Stadt zeigten sich keine relevanten Defizite bei den untersuchten Patienten mit inkompletter beidseitiger Vestibulopathie bei erhöhten Hirnaktivierungen im posterioren Kleinhirn als wesentlichem bildgebenden Korrelat, so dass die Autoren der Studie ihre Ergebnisse primär im Sinne einer kompensierten Raumnavigationsleistung durch eine gut erhaltene Sequenz-basierte Lernstrategie interpretierten (Jandl et al. 2015).

All diesen aufgeführten Studien ist gemeinsam, dass virtuelle Raumnavigationsparadigmen verwendet worden sind. Allerdings ist dabei als relevanter Einwand aufzuführen, dass es sich bei der 2D- und 3D-Raumnavigation beim Menschen um eine multisensorische Tätigkeit handelt, d.h. durch die simultane Wahrnehmung, Verarbeitung und zentralnervöse Integration visueller, somatosensorischer sowie vestibulärer Informationen charakterisiert ist (Schöberl et al. 2020b; Taube et al. 2013). Insbesondere die peripher-vestibulären Eingänge sind in einem statischen virtuellen Navigationsparadigma artifiziell unterrepräsentiert und hingegen der visuell-szenische Fluss deutlich überrepräsentiert. Denn eine den alltäglichen Bedingungen vergleichbare Aktivierung der drei Bogengänge (anterior, horizontal, posterior)

zur Erfassung von Rotationsbewegungen sowie der beiden Otolithenorgane (Sacculus, Utriculus) zur Erfassung linearer Beschleunigung (horizontal und vertikal) ist ausreichend sicher nur gewährleistet in einem Navigationsparadigma in realer Umgebung mit allen Freiheitsgraden von Kopf- und Körperbewegungen.

Somit erschien es sinnvoll, das etablierte 2D-Navigationsparadigma an einer gut charakterisierten Kohorte von Patienten mit beidseitiger chronischer Vestibulopathie (BVP) (durchschnittliches Alter 54.1 ± 12.2 Jahre; Frauen: $n=7$; Männer: $n=7$) zu untersuchen. Davon hatten sechs PatientINNen eine komplette beidseitige Vestibulopathie (cBVP) und 8 PatientINNen eine inkomplette beidseitige Vestibulopathie (iBVP) mit noch erhaltener residueller vestibulärer Funktion (Gain im horizontalen Video-assistierten Kopfpulstest/ vHIT: 0.44 ± 0.13 ; kalorische Erregbarkeit: 2.2 ± 1.18 Grad/s). Als Kontrollkollektiv diente eine Gruppe gleichaltriger Gesunder (durchschnittliches Alter 55.1 ± 10.1 Jahre, Frauen: $n=7$; Männer: $n=7$) (Schöberl et al. 2021).

4.1. Navigationsleistung

Die BVP-Kohorte wies im direkten Vergleich zum Kontrollkollektiv eine signifikant höhere Fehlerrate im gesamten 2D-Navigationsparadigma auf (BVP: 29.0 ± 11.2 %; Ktr: 2.8 ± 5.3 %; $p<0.001$). Dieser Effekt war ausschließlich die Folge einer signifikant höheren Fehlerrate bei neuartigen („recombined/novel/allocentric“) Routen (BVP: 37.5 ± 16.1 %; Ktr: 1.7 ± 5.8 ; $t=7.3$, $p<0.001$), während es bei den bekannten („retraced/familiar“) Routen keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen gab (BVP: 5.0 ± 12.4 %; Ktr: 6.2 ± 11.9 %; $t=0.2$, $p=0.82$) (Abb. 14). Dabei war innerhalb der BVP-Kohorte eine inverse Korrelation der vestibulären Residualfunktion mit der Fehlerrate bei den neuartigen Routen feststellbar (horizontaler Gain vHIT: $Rho=-0.91$, $p=0.01$; kalorische Erregbarkeit: $Rho=-0.66$, $p<0.05$). Für die gesamten Routen des 2D-Navigationsparadigmas war eine derartige Korrelation nicht nachweisbar.

4.2. Navigationsverhalten inclusive Analyse der Kopf- und Augenbewegungen

Auch hinsichtlich des Navigationsverhaltens waren deutliche Unterschiede in der BVP-Gruppe hinsichtlich des zurückgelegten Pfades sowie des visuellen Explorationsverhaltens während der 2D-Navigationsaufgabe festzustellen: Die BVP-Kohorte hielt sich während des gesamten 2D-Raumnavigationsparadigmas signifikant seltener an Wegkreuzungen auf (BVP: 14.1 ± 3.7 %; Ktr: 2.1 ± 2.6 %; $t=4.9$, $p<0.001$) und sie verwendeten die mögliche Abkürzungsstrecke signifikant weniger häufig (BVP: 28.9 ± 18.9 %; Ktr: 58.2 ± 18.4 %;

$t=14.0$, $p=0.01$) (Abb. 15). Das Bewegungsmuster der BVP-Kohorte war sehr charakteristisch in Form eines „Stop-Go-Patterns“ (Abb. 15). Die insgesamt zurückgelegte Navigationstrajektorie in Relation zur optimalen Navigationsstrecke zur Bewältigung des 2D-Navigationsparadigmas war nicht signifikant unterschiedlich in der BVP-Gruppe (BVP: 114.6 ± 18.5 %; Ktr: 108.6 ± 9.1 %; $t=0.80$, $p=0.53$).

Beim Vergleich spezifischer Objektfixationen während der Explorations- und Navigationsphase war in der BVP-Kohorte eine Übereinstimmung von 80 % und in der Kontrollkohorte von 68 % feststellbar ($p=0.52$) (Abb. 14). Zwischen den beiden Gruppen (BVP und Ktr) für die Navigationsphase zeigte sich eine Übereinstimmung von 68 % hinsichtlich spezifischer Objektfixationen bei in der Tendenz mehr Objektfixationen and Wegkreuzungspunkten in der BVP-Gruppe und entlang der Abkürzungsstrecke in der Kontrollkohorte (Abb. 14). In der Gesamtzahl an Sakkaden (BVP: 2.5 ± 0.9 Hz; Ktr: 4.2 ± 1.8 Hz; $t=2.4$, $p=0.30$), visuellen Fixationen (BVP: 1.9 ± 0.35 Hz; Ktr: 2.1 ± 0.33 Hz; $t=1.3$, $p=0.26$) und horizontaler Kopfbewegungen (BVP: 11.2 ± 3.0 Grad/s; Ktr: 13.4 ± 2.9 Grad/s; $t=1.6$, $p=0.12$) während des gesamten 2D-Navigationsparadigmas waren keine signifikanten Unterschiede in der BVP-Gruppe verglichen zur Kontrollgruppe feststellbar. Die weiteren differentialen Analysen ergaben keine Unterschiede für diese Parameter auf den bekannten („retraced/familiar“) Routen (Sakkaden gesamt: $t=0.6$, $p=0.61$; Fixationen gesamt: $t=0.18$, $p=0.53$; horizontale Kopfbewegungen: $t=0.4$, $p=0.73$). Auch die Objekt-spezifischen Sakkaden ($t=0.18$, $p=0.53$) sowie Objekt-spezifischen Fixationen ($t=1.5$, $p=0.15$) waren nicht unterschiedlich auf den bekannten Routen. Allerdings bestanden in der BVP-Kohorte signifikant weniger Objekt-spezifische Fixationen (BVP: 0.92 ± 0.33 Hz; Ktr: 1.5 ± 0.28 Hz; $t=3.6$, $p<0.05$) und auch horizontale Kopfbewegungen (BVP: 9.8 ± 1.9 Grad/s; Ktr: 12.3 ± 3.1 Grad/s; $t=2.0$, $p=0.05$) auf den neuartigen („recombined/novel“) Routen.

4.3. Navigationsspezifische Hirnaktivierungsmuster mittels FDG-PET

Im direkten Gruppenvergleich zeigte die BVP-Kohorte signifikant geringere Hirnaktivierungen im rechtsseitigen vorderen Hippocampus sowie im Inselkortex beidseits bei stattdessen erhöhten Hirnaktivierungen im posterioren Parahippocampus und Gyrus lingualis beidseits ($p<0.005$) (Abb. 15). Auch der Vergleich der beiden BVP-Subgruppen, sprich der Kohorte mit inkompletter bilateraler Vestibulopathie (iBVP) versus der Kohorte mit kompletter bilateraler Vestibulopathie (cBVP) ergab signifikante Unterschiede in den Hirnaktivierungsmustern. Die iBVP-Kohorte zeigte deutlich ausgeprägtere Aktivierungen im pontinen Tegmentum, Vestibulocerebellum, anterioren Thalamus, posterioren Inselkortex sowie im retrosplenialen Kortex ($p<0.005$) (Abb. 16). Im Gyrus frontalis superior und medius,

subgenualen präfrontalen Kortex, Gyrus temporalis superior sowie Ncl. caudatus hingegen waren die Hirnaktivierungen signifikant reduziert im Vergleich zur cBVP-Kohorte ($p < 0.005$) (Abb. 16).

Aus den beschriebenen Ergebnissen lassen sich die folgenden Schlussfolgerungen ziehen: (1) Eine bilaterale Vestibulopathie (iBVP und cBVP) führt zu einer selektiven Beeinträchtigung bei den neuartigen („recombined/novel“) Routen im Sinne einer allozentrischen Raumnavigationsstörung und damit einhergehend einer selteneren Verwendung von Abkürzungsstrecken und einem sehr charakteristischen, fluktuierenden, „Stop-and-Go-like“ Lokomotionsmuster; dabei gab es eine Korrelation der Defizite mit der peripher vestibulären Hypofunktion. (2) Korrelierend zu diesen Unterschieden in der Navigationsleistung sowie im Navigationsverhalten (Wegtrajektorie und visuelles Explorationsverhalten) zeigt die BVP-Kohorte reduzierte Hirnaktivierungen im rechtsseitigen vorderen Hippocampus sowie der Inselrinde beidseits mit hingegen deutlicheren Aktivierungen im posterioren Parahippocampus sowie des Gyrus lingualis beidseits, also der sog. „parahippocampal place area“. Dies spricht für eine deutlich visuell geprägte Navigationsweise. (3) Die iBVP-Gruppe zeigte signifikant höherer Aktivierungen im Vestibulocerebellum, vorderen Thalamus, posterioren Inselkortex sowie retrosplenialen Kortex, also in Hirnregionen, wo sich sog. „head direction cells“ befinden; hingegen die cBVP-Gruppe zeigte ausgeprägtere Aktivierungen in präfrontalen und frontalen Kortexarealen sowie im Ncl. caudatus; dies entspricht im Grunde einer Rekrutierung des Stimulus-Response-Netzwerks im Sinne einer Navigationsstrategie, welche sequentiell bestimmte visuelle Landmarken mit Handlungsaktionen verknüpft (z.B. „an der Kirche rechts abbiegen“).

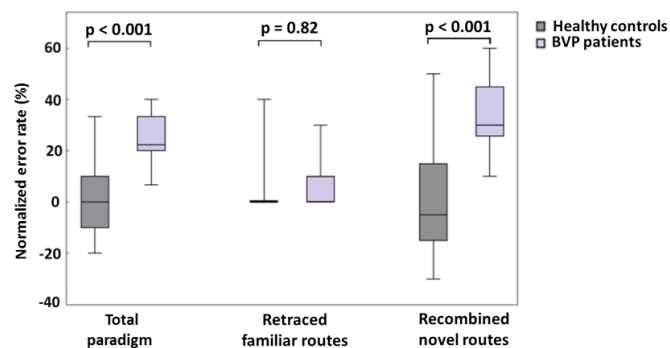


Abbildung 14: Navigationsleistung beim 2D-Navigationsparadigma

Die BVP-Kohorte zeigte eine signifikant höhere gesamte Fehlerrate als die gesunden Kontrollen ($p < 0.001$). Dieser Effekt war zurückzuführen auf eine signifikant höhere Fehlerrate bei den neuartigen („recombined/novel“) Routen ($p < 0.001$). Hingegen bei den bekannten („retraced/familiar“) Routen war die Fehlerrate der BVP-Kohorte nicht erhöht.

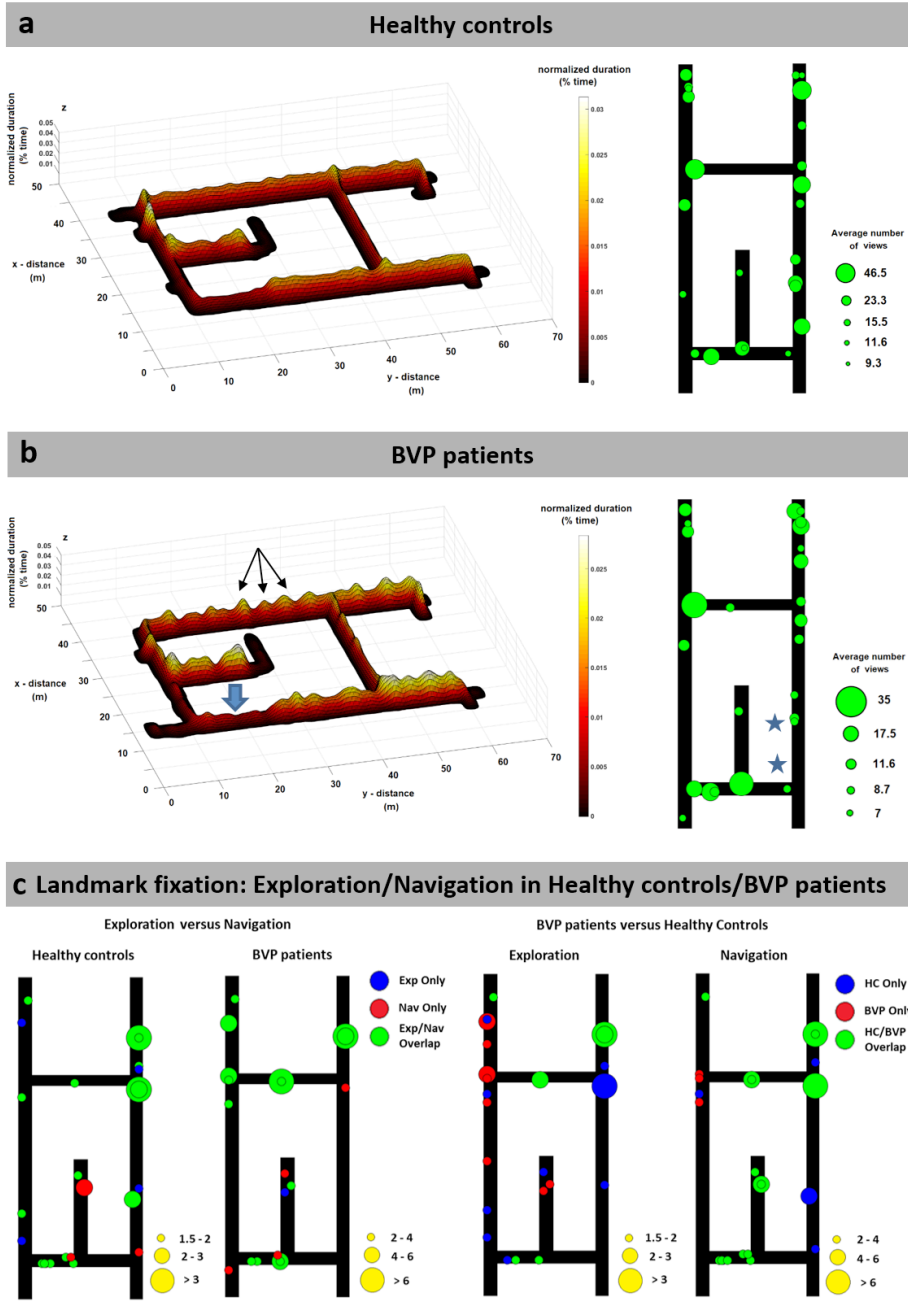


Abbildung 15: Darstellung der Navigationsweise (Navigationstrajektorie und visuelle Fixationen)

- a) Die Kontrollkohorte verwendet auch die mögliche Abkürzungstrecke mit visuellen Objektfixationen entlang der Abkürzungstrecke.
- b) Die BVP-Kohorte zeigt ein sehr charakteristisches, fluktuierendes „Stop-and-Go-like“ Lokomotionsmuster (schwarze Pfeile). Zudem verwendet die BVP-Kohorte die mögliche Abkürzungstrecke des 2D-Navigationsparadigmas deutlich seltener (blauer Pfeil) mit konsekutiv auch deutlich weniger visuellen Objektfixationen entlang der Abkürzungstrecke (blaue Sterne).
- c) Hier sind die einzelnen visuellen Objektfixationen in der Kontrollgruppe (Vergleich von Explorations- vs. Navigationsphase) sowie der BVP-Kohorte (Vergleich von Explorations- versus Navigationsphase) dargestellt. Auffällig auch hier sind erneut die fehlenden Objektfixationen auf der Abkürzungstrecke in der BVP-Gruppe.

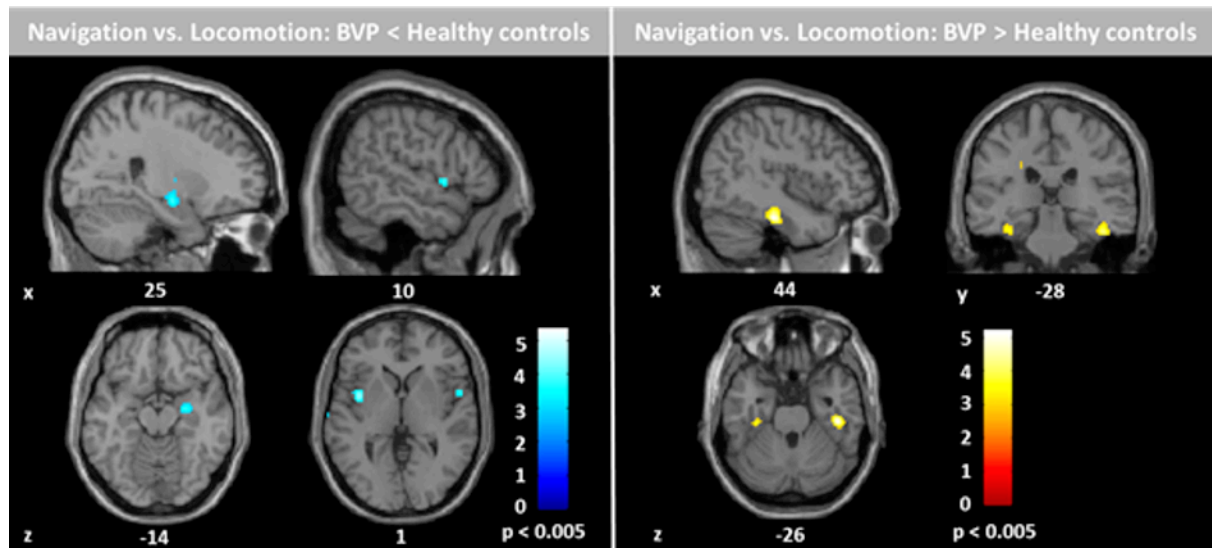


Abbildung 16: Darstellung der Hirnaktivierungsmuster im direkten Gruppenvergleich (BVP vs. Ktr)

Links:

Die BVP-Kohorte zeigte signifikant geringere Navigations-spezifische Hirnaktivierungen im rechten vorderen Hippocampus sowie der beidseitigen Inselrinde ($p < 0.005$).

Rechts:

Im Gegensatz dazu zeigte die BVP-Kohorte signifikant höhere Hirnaktivierungen im posterioren Parahippocampus sowie Gyrus lingualis beidseits, also im Bereich der sog. „parahippocampal place area“ beidseits ($P < 0.005$).

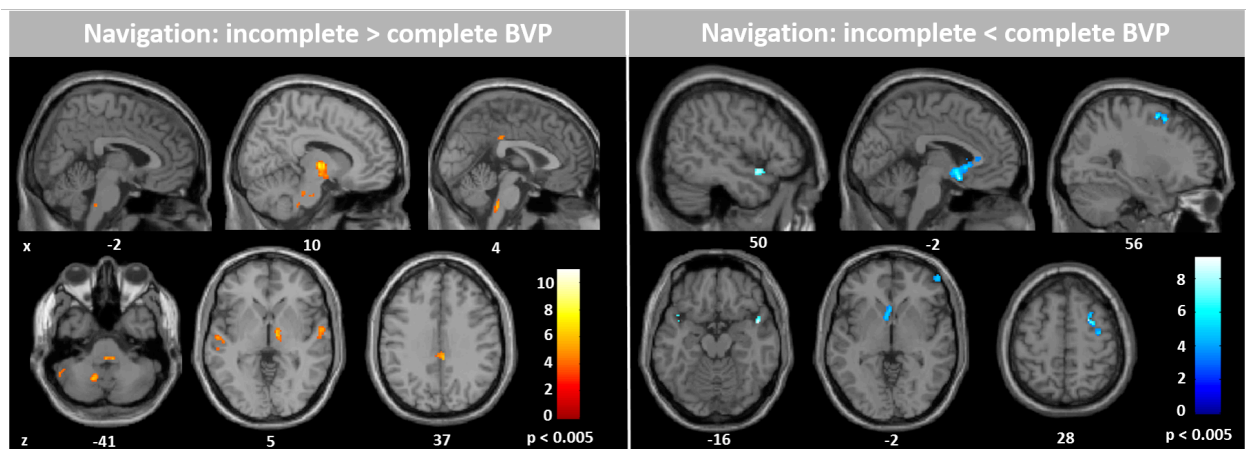


Abbildung 17: Darstellung der Hirnaktivierungsmuster der BVP-Subgruppen (iBVP vs. cBVP) im direkten Gruppenvergleich

Links:

Bei incompletter bilateraler Vestibulopathie (iBVP) waren im Vergleich zur Kohorte mit kompletter bilateraler Vestibulopathie (cBVP) signifikant erhöhte Hirnaktivierungen im Vestibulocerebellum, pontinen Tegmentum, vorderen Thalamus, der hinteren Inselrinde sowie im retrosplenialen Kortex nachweisbar ($p < 0.005$).

Rechts:

Hingegen waren in der iBVP-Kohorte im Vergleich zur cBVP-Kohorte die Hirnaktivierungen im subgenualen präfrontalen Kortex, Gyrus frontalis medius und superior sowie Ncl. caudatus signifikant reduziert ($p < 0.005$).

5. Raumnavigation bei leichter kognitiver Beeinträchtigung vom amnestischen Subtyp

Schwierigkeiten in der Raumnavigation bzw. räumlichen Orientierungsfähigkeit treten sehr früh im Rahmen der Alzheimer-Krankheit auf (Allison et al. 2016; Cushman et al. 2008; Hort et al. 2007; Laczó et al. 2017; Nedelska et al. 2012). Dies ist auch plausibel, da die neuropathologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Krankheit bereits sehr frühzeitig auch den Hippocampus sowie das posteriore Cingulum, beides für die Raumnavigation sehr relevante Hirnareale, betreffen (Braak and Braak 1995; Vlček and Laczó 2014). Zurecht wurde daher diskutiert, ob Testverfahren zur Raumnavigation nicht sensitiver als die aktuell in der klinischen Routine etablierten neuropsychologischen Testbatterien die Alzheimer-Krankheit deutlich früher bereits im beginnenden Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung vom amnestischen Subtyp (aMCI) bzw. sogar im Stadium der subjektiven kognitiven Beeinträchtigung (SCI) detektieren können (Coughlan et al. 2018). Unmittelbar daraus erwächst die Fragestellung, ob das etablierte 2D-Navigationsparadigma dazu nützlich ist, eine homogene Patientenkohorte mit aMCI in solche zu differenzieren mit zu Grunde liegender Amyloidpathologie (Amyloid-positive aMCI) versus solche ohne zu Grunde liegende Amyloidpathologie (Amyloid-negative aMCI) und wie sich die Navigations-spezifischen Hirnaktivierungsmuster zwischen diesen beiden aMCI-Subgruppen unterscheiden. Hierzu haben wir 21 aMCI-Patienten (durchschnittliches Alter 70.1 ± 4.3 Jahre, Frauen: $n=9$; Männer: $n=12$, durchschnittliche Ausbildungsjahre 10.3 ± 1.6) mit 15 altersgleichen Kontrollpatienten (durchschnittliches Alter 67.2 ± 2.8 Jahre, Frauen: $n=7$; Männer: $n=8$, durchschnittliche Ausbildungsjahre 11.5 ± 2.1 Jahre) verglichen. Die aMCI-Kohorte wurde gemäß des ATN-Biomarker-Profiles (A: Amyloidpathologie; T: Taupathologie; N: Neuronenuntergang/neuronale Schädigung) subdifferenziert in aMCI-Patienten mit gesicherter Amyloidpathologie (A+ aMCI: $n=11$) versus aMCI-Patienten ohne Nachweis einer Amyloidpathologie (A- aMCI: $n=10$) (Schöberl et al. 2020a).

5.1. Navigationsleistung

Die beiden aMCI-Subgruppen (A+ aMCI vs. A- aMCI) unterschieden sich nicht im Alter, Geschlecht sowie der Ausbildungsjahre. Die gesamte aMCI-Kohorte zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant schlechter Leistung in verschiedenen Untertests der CERAD-plus Testatterie (Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease, etabliertes neuropsychologisches Testverfahren zum Nachweis einer leichten kognitiven

Beeinträchtigung bzw. einer (Alzheimer)-Demenz): verzögerter Abruf der Wortliste ($F=25.8$, $p<0.001$), verzögerter Abruf des Figurenzeichnens/-lernens ($F=9.5$, $p<0.001$), Trail-Making Test B/TMT-B ($F=6.8$, $p<0.005$). Im direkten Vergleich der beiden aMCI-Subgruppen (A+ aMCI vs. A- aMCI) ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede für diese verschiedenen CERAD-Untertests: verzögerter Abruf Wortliste ($p=0.21$); verzögerter Abruf Figurenzeichnen/-lernen ($p=0.39$); TMT-B ($p=0.88$) (Abb. 18A).

Die Navigationsleistung im 2D-Raumnavigationssparadigma der aMCI-Kohorte war signifikant schlechter als die der Kontrollgruppe ($F=47.2$, $p<0.001$). Die gesamte Fehlerrate war signifikant höher in der A+ aMCI-Subkohorte (77.0 ± 14.9 %) als in der A- aMCI-Subkohorte (43.3 ± 19.4 %) sowie in der Kontrollkohorte (14.2 ± 13.1 %) ($p<0.001$ jeweils) (Abb. 18B). Die höhere Fehlerrate der A+ aMCI-Subkohorte im Vergleich zur Kontrollkohorte betraf die bekannten („retraced/familiar/egocentric“) Routen (A+ aMCI: 52.7 ± 24.5 % vs. Ktr: 8.0 ± 9.8 %) gleichermaßen wie die neuartigen („recombined/novel/allocentric“) Routen (A+ aMCI: 89.1 ± 11.6 % vs. Ktr: 24.0 ± 20.9 %) ($p<0.001$ jeweils) (Abb. 18B). Hingegen die A- aMCI-Subkohorte zeigte im Vergleich zur Kontrollkohorte eine höhere Fehlerrate nur bei den neuartigen („recombined/novel/allocentric“) Routen (A- aMCI: 59.0 ± 19.2 % vs. Ktr: 8.0 ± 9.8 %) ($p<0.001$), nicht jedoch bei den bekannten („retraced/familiar/egocentric“) Routen (A- aMCI: 12.0 ± 24.0 % vs. Ktr: 8.0 ± 9.8 %) ($p=0.64$) (Abb. 18B). Der direkte Vergleich der Fehlerraten der beiden aMCI-Subkohorten ergab eine signifikant höhere Fehlerrate der A+ aMCI-Subgruppe sowohl bei den bekannten („retraced/familiar“egocentric“) als auch den neuartigen („recombined/novel/allocentric“) Routen ($p<0.001$ jeweils) (Abb. 18B).

Eine logistische Regressionsanalyse ergab, dass die 2D-Raum navigationsleistung mit guter Trennschärfe A+ aMCI-Patienten von A- aMCI-Patienten unterscheiden konnte (gesamtes 2D-Navigationsparadigma: 85.7 %; bekannte/egozentrische Routen: 80.9 %; neurartige/allozentrische Routen: 85.7 %). Entsprechend lag die AUC der ROC-Analyse bei 0.89 (95 % CI: $0.68-0.98$) für das gesamte 2D-Navigationsparadigma, bei 0.84 (95 % CI: $0.62-0.96$) für die bekannten/egozentrischen Routen sowie bei 0.90 (95 % CI: $0.69-0.99$) für die neurartigen/allozentrischen Routen. Im Vergleich hierzu waren AUC-Werte für die Parameter der CERAD-plus-Testbatterie (verzögerter Abruf Wortliste: 0.69 ; TMT-B: 0.65) sowie den MMSE-Score mit 0.63 deutlich niedriger.

5.2. Navigationsverhalten inclusive visuellem Explorationsverhalten

Die quantitative post-hoc Analyse des visuellen Explorationsverhalten ergab auch signifikante Gruppenunterschiede. Die aMCI-Gruppe als Gesamtes zeigte im Vergleich zur Kontrollkohorte signifikant mehr Such-spezifische Sakkaden ($F=10.7$, $p<0.001$), Sakkaden auf bekannten/egozentrischen ($F=4.3$, $p<0.05$) sowie neurartigen/allozentrischen ($F=3.9$,

$p < 0.05$) Routen sowie Such-spezifische Objektfixationen ($F=5.1$, $p=0.01$) sowie Objektfixationen insgesamt ($F=3.2$, $p=0.05$). Die A- aMCI-Subkohorte hatte signifikant mehr Such-spezifische Sakkaden ($p < 0.01$), Sakkaden gesamt auf bekannten/egozentrischen ($p < 0.05$) sowie neurartigen/allozentrischen ($p=0.05$) Routen. Die A+ MCI-Subgruppe zeigte mehr Such-spezifische Sakkaden ($p < 0.001$), Such-spezifische Fixationen ($p < 0.05$) sowie Objektfixationen gesamt ($p=0.05$) als die Kontrollkohorte. Im direkten Vergleich der beiden aMCI-Subkohorten (A+ aMCI vs. A- aMCI) ergaben sich keine Unterschiede im visuellen Explorationsverhalten.

Die aMCI-Kohorte zeigte auch mehr Objektfixationen an Wegkreuzungen (Abb. 19A) und insbesondere auch die zurückgelegte Wegtrajektorie während des 2D-Navigationsparadigmas unterschied sich wesentlich zwischen den beiden Gruppen (aMCI vs. Ktr): Sowohl die A+ aMCI-Subkohorte ($p=0.01$) als auch die A- aMCI-Subkohorte ($p < 0.05$) verbrachte eine signifikant längere Zeitdauer an Wegkreuzungen und verwendete die mögliche Abkürzungstrecke deutlich seltener (A+ aMCI: 2.4 ± 5.3 %; A- aMCI: 8.6 ± 12.8 %; Ktr: 30.9 ± 20.1 %, $F=6.9$, $p < 0.01$). (Abb. 19B).

5.3. Navigationsspezifische Hirnaktivierungsmuster mittels FDG-PET

Im direkten Gruppenvergleich wies die aMCI-Kohorte eine signifikant reduzierte Hirnaktivierung im rechtsseitigen Hippocampus auf ($p < 0.005$) (Abb. 20). Eine Korrelationsanalyse für die gesamte aMCI-Kohorte ergab eine Reduktion der Hirnaktivierungen des rechtsseitigen vorderen Hippocampus sowie des linksseitigen posterioren Parahippocampus bei schlechteren neuropsychologischen Leistungen in der CERAD-plus-Testbatterie ($p < 0.005$). Die A+ aMCI-Subkohorte zeigte im Vergleich zur Kontrollkohorte eine deutlichere Reduktion der Hirnaktivierungen im rechtsseitigen vorderen Hippocampus, beidseitigen retrosplenialen Kortex, Präcuneus sowie Parietalkortex ($p < 0.005$) (Abb. 21A). Der direkte Vergleich der beiden aMCI-Subkohorten (A+ aMCI vs. A- aMCI) ergab eine signifikante Reduktion der Navigations-spezifischen Hirnaktivierungen im beidseitigen Hippocampus sowie Lobulus parietalis superior bei den A+ aMCI-Patienten bei gleichzeitig erhöhten Hirnaktivierungen im pontomedullären Hirnstamm sowie linksseitigen Frontallappen ($p < 0.005$) (Abb. 21B).

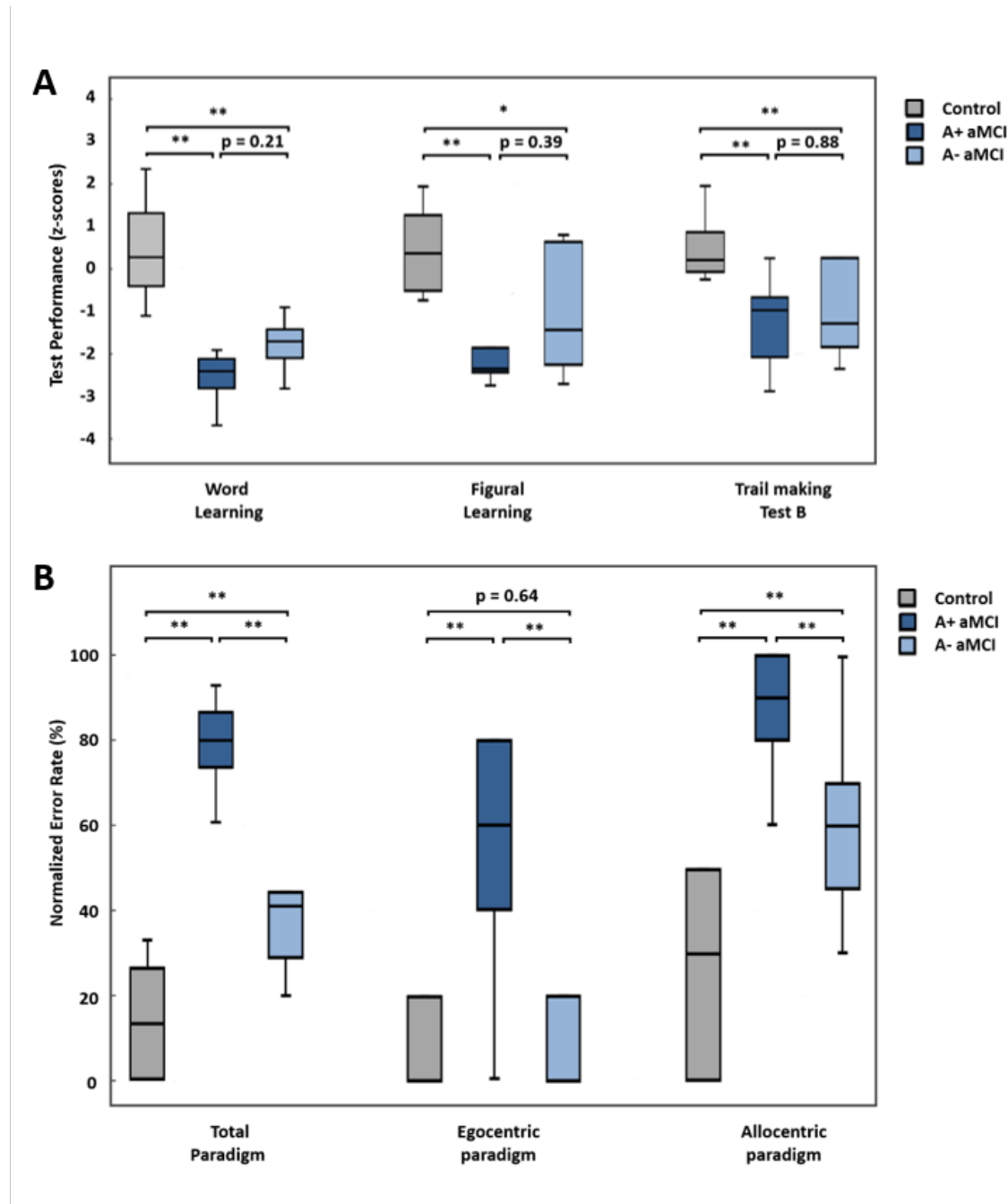


Abbildung 18: Darstellung der Ergebnisse im CERAD-plus sowie der Navigationsleistung im 2D-Navigationsparadigma im Gruppenvergleich

- Die aMCI-Kohorte zeigte im Vergleich zur Kontrollkohorte ein signifikantes schlechteres Abschneiden im verzögerten Abruf der Wortliste, verzögerten Abruf des Figurenzeichens-/lernens sowie Trail-Making-Test B. Allerdings im direkten Vergleich der beiden aMCI-Subkohorten (A+ aMCI vs. A- aMCI) waren keine signifikanten Unterschiede in diesen verschiedenen Subtests der CERAD-plus Testbatterie nachweisbar.
- Die normalisierte Fehlerrate während des 2D-Navigationsparadigmas war signifikant erhöht bei den A+ aMCI- im Vergleich zu den A- aMCI-Patienten sowie der beiden aMCI-Subkohorten im Vergleich zur Kontrollkohorte. Dies traf sowohl für die Fehlerrate des gesamten Paradigmas als auch für die Subdifferenzierung in die bekannten/egozentrischen sowie neuartigen/allozentrischen Routen des 2D-Navigationsparadigmas zu.

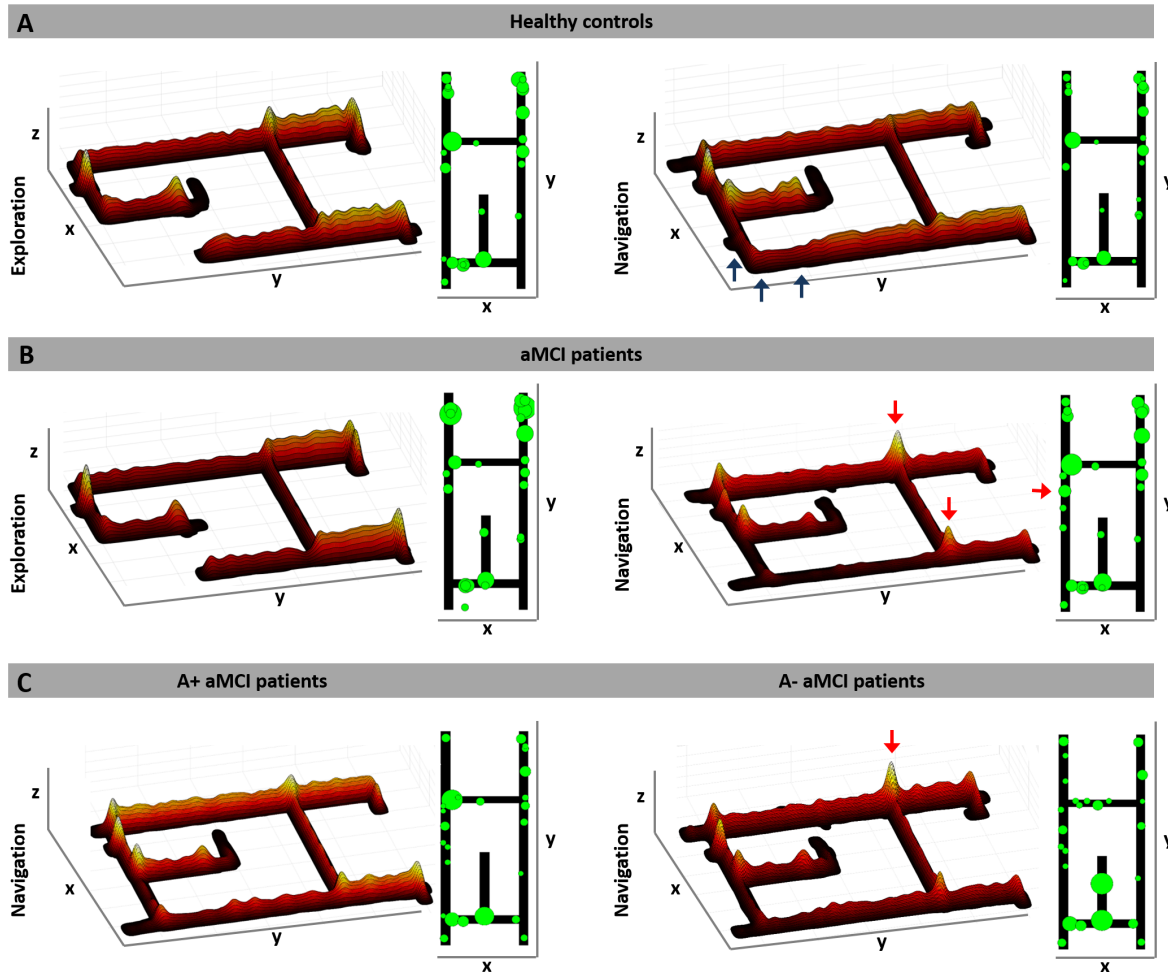


Abbildung 19: Darstellung des Navigationsverhaltens (Navigationstrajektorie bzw. Navigogramme und visuelles Explorationsverhalten) während des 2D-Navigationsparadigmas im Gruppenvergleich

- Die Kontrollkohorte verwendete den während der Explorationsphase des 2D-Navigationsparadigmas nicht gezeigten möglichen Abkürzungspfad (blaue Pfeile) während der anschließenden Navigationsphase mit auch visuellen Fixationen entlang dieses Pfades.
- Die aMCI-Kohorte als Gesamtes verwendete signifikant seltener die mögliche Abkürzungsstrecke. Jedoch waren die Aufenthaltsdauer und visuellen Objektfixationen an Wegkreuzungspunkten signifikant erhöht in der aMCI-Kohorte (rote Pfeile).
- Im direkten Vergleich der beiden aMCI-Subkohorten fiel auf, dass die A- aMCI-Kohorte sich deutlich länger an Wegkreuzungspunkten des 2D-Navigationsparadigmas aufhielt im Vergleich zur A+ aMCI-Kohorte (roter Pfeil). In der Verwendung der Abkürzungsstrecke sowie den visuellen Objektfixationen gab es keine relevanten Unterschiede dieser beiden Subkohorten.

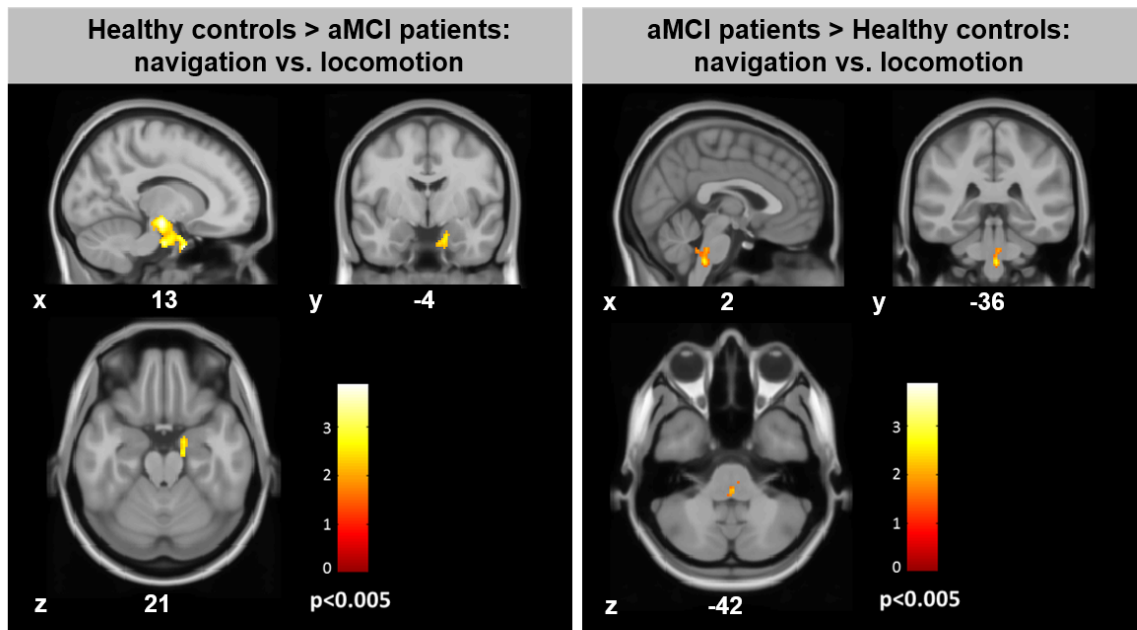


Abbildung 20: Darstellung der Navigations-spezifischen Hirnaktivierungsmuster im direkten Gruppenvergleich (aMCI vs. Ktr und vice versa)

Links:

Die Kontrollkohorte zeigte im Vergleich zur aMCI-Gesamtkohorte signifikant gesteigerte Hirnaktivierungen im rechtsseitigen vorderen Hippocampus.

Rechts:

Die aMCI-Gesamtkohorte zeigte im Vergleich zur Kontrollkohorte signifikant gesteigerte Hirnaktivierungen im pontinen Tegmentum.

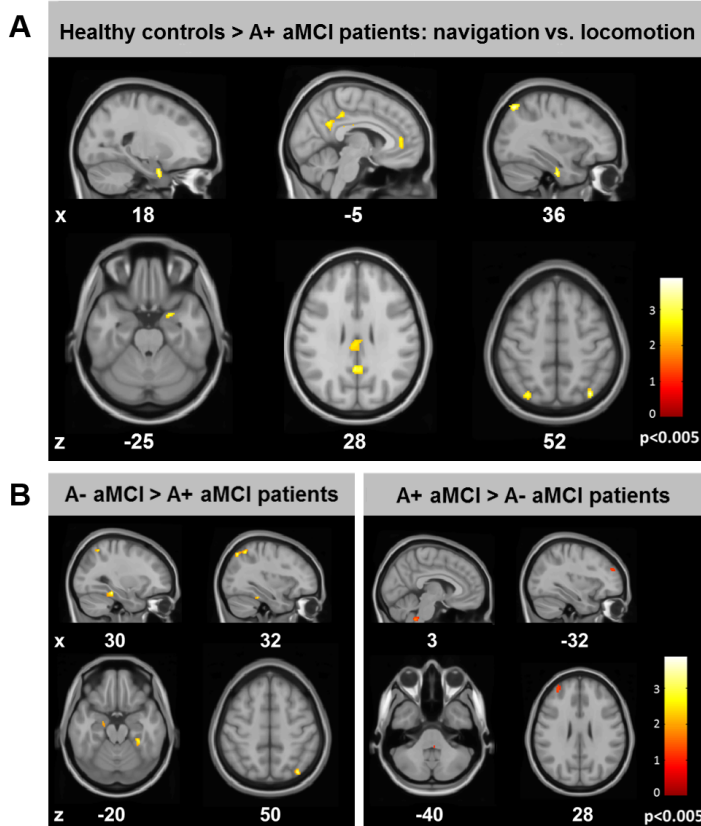


Abbildung 21: Darstellung der Hirnaktivierungen der beiden aMCI-Subkohorten (A+aMCI vs. A- aMCI)

- a) Im direkten Vergleich zur Kontrollkohorte zeigte die A+ aMCI-Subkohorte signifikant reduzierte Hirnaktivierungen im rechtsseitigen, vorderen Hippocampus, retrosplenialen Kortex, Präcuneus sowie beidseitigen posterioren Parietalkortex.
- b) Die A+ aMCI-Subkohorte zeigte im direkten Vergleich zur A- aMCI-Subkohorte reduzierte Hirnaktivierungen im Hippocampus beidseits sowie posterioren Parietalkortex links bei zeitgleich gesteigerten Hirnaktivierungen im links frontalen Kortex sowie pontomedullären Tegmentum.

Zusammenfassend lässt sich also konstatieren, dass die 2D-Raum navigationsleistung der aMCI-Gesamtkohorte signifikant schlechter war als der altersgleichen Kontrollkohorte mit auch deutlichen Unterschieden im Navigationsverhalten (d.h. seltenere Verwendung des möglichen Abkürzungspfades und längere Aufenthaltsdauer an Wegkreuzungen). Die A+ aMCI-Subkohorte zeigte dabei sowohl signifikante Beeinträchtigungen für die bekannten/ egozentrischen als auch die neuartigen/allozentrischen Routen im Vergleich zur Kontrollkohorte, während die A- aMCI-Kohorte Defizite nur bei den neuartigen/ allozentrischen Routen aufwies. Besonders wichtig war das Ergebnis, dass die 2D-Raum navigationsleistung für die bekannten/ egozentrischen sowie neuartigen/ allozentrischen Routen mit hoher diagnostischer Sicherheit die beiden aMCI-Subkohorten (A+ aMCI vs. A- aMCI) differenzieren konnte und hierbei den Subtests der CERAD-plus Testbatterie (d.h. verzögerter Abruf der Wortliste, TMT-B) sowie dem MMSE-Score deutlich überlegen war. Als wesentliches Korrelat der 2D-Raum navigationsdefizite (d.h. für bekannte/ egozentrische als auch neuartige/allozentrische Routen) bei den A+ aMCI-Patienten waren reduzierte Hirnaktivierungen sowohl im vorderen rechtsseitigen Hippocampus, retrosplenialen Kortex, Präcuneus sowie beidseitigen Parietalkortex nachweisbar.

6. Zusammenfassung

Die 2D-Raumnavigationstestung in einem realen Navigationsparadigma mit entsprechenden Analysen der Raum navigationsleistung, der Navigationsstrategie (d.h. Navigationstrajektorie und visuelles Explorationsverhalten) kombiniert mit der simultanen Erfassung der Navigations-spezifischen Hirnaktivierungsmuster vermittelt wesentliche Einblicke zum Verständnis der Raumnavigation als distinkte höhere Hirnleistung, welche durch ein komplexes zerebrales Netzwerk mit dem (rechtsseitigen) Hippocampus, parahippocampalen Kortex, retrosplenialen Kortex sowie posterioren Parietalkortex als wesentlichen Hirnregionen vermittelt wird. Während die 3D-Raumnavigation im Vergleich zur 2D-Raumnavigation beim Menschen unterschiedlich ist im Sinne einer Anisotropie hinsichtlich der Navigationsleistung, des visuellen Explorationsverhaltens (d.h. wie Landmarken als (Re)orientierungshilfen selektiert und prozessiert werden) sowie damit assoziiert auch hinsichtlich der Rekrutierung unterschiedlicher zerebraler Netzwerke, scheint sowohl die 3D- als auch 2D-Raumrepräsentation wesentlich durch den (rechtsseitigen) Hippocampus vermittelt zu werden.

Sowohl strategisch gelegene Läsionen als auch vorübergehende Funktionsstörungen des (rechtsseitigen) Hippocampus führen zu unmittelbaren und deutlichen Defiziten der 2D-Raum navigationsleistung und -repräsentation (d.h. Navigationstrajektorie und visuelles Explorationsverhalten), während herkömmlich in der klinischen Routine verwendete neuropsychologische Testverfahren (z.B. CERAD-plus Testbatterie mit Subtests zum verbalen und figuralen Lernen etc.) diese neuropsychologischen Defizite nicht hinreichend sensitiv detektieren können. Bemerkenswert ist auch die rasche und gute Kompensation von Defiziten in der Raum navigationsleistung bereits im mittelfristigen Verlauf nach wenigen Monaten. Diese Beobachtung spricht für ein nicht streng hierarchisch operierendes zerebrales Netzwerk, sondern stattdessen ein zerebrales Netzwerk mit mehreren wesentlichen Hirnregionen (d.h. Hippocampus, retrosplenialer Kortex, posteriorer Parietalkortex), bei dem die intakt verbliebenen Kernregionen zu einem Großteil den isolierten Ausfall einer einzelnen Kernregion gut auszugleichen vermögen. Ähnlich stellt sich dies auch beim (überwiegenden) Ausfall eines sensorisch afferenten Systems wie der chronisch bilateralen Vestibulopathie dar, wo dann eben ein Wechsel hin zu einer noch stärker visuell gesteuerten Navigationsweise mit entsprechenden Veränderungen in den Hirnaktivierungen stattfindet.

Besonders vielversprechend erscheint das 2D-Navigationsparadigma als neuropsychologisches Instrument zur frühzeitigen und sensitiven Detektion einer rechtsseitigen Hippocampusdysfunktion in frühen Stadien neurodegenerativer Erkrankungen wie insbesondere der Alzheimer-Krankheit. Hier ist eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zu den aktuell in der klinischen Praxis eingesetzten neuropsychologischen Testverfahren zu verzeichnen. Dies ist insofern bedeutend, da in den gängigen neuropsychologischen Testverfahren zwar verschiedene Tests zum verbalen und non-verbalen Neugeächtnis bzw. der Gedächtniskodierung und des -abrufs die Funktion des linksseitigen Hippocampus erheben, aber für den rechtsseitigen Hippocampus keine entsprechend gut validierten und ausreichend sensitiven Testverfahren zur Verfügung stehen. Angesichts der stadienhaften Ausbreitung der Alzheimer-Pathologie mit frühzeitiger Affektion des Hippocampus und entorhinalen Kortex – beides für die Raumnavigation sehr relevante Hirnregionen – und dabei individuell unterschiedlicher Prädominanz dieser neuropathologischen Veränderungen entweder linkshemisphärisch oder rechtshemisphärisch erscheint eine dezidierte 2D-Navigationstestung in Ergänzung zu den aktuell verwendeten neuropsychologischen Testverfahren von großer Relevanz zu sein, zumal eine Vielzahl betroffener Patient:innen initial eine Störung der räumlichen Orientierungsfähigkeit als Leitsymptom beklagt.

Da es sich abzeichnet, dass mögliche kausale bzw. deutlich den Krankheitsverlauf positiv modifizierende Therapieansätze eine frühzeitige Diagnosestellung erfordern werden, ist die 2D-Raumnavigationstestung auf diesem Feld auch für die Zukunft vielversprechend und in die klinische Praxis zu implementieren. Schließlich ist hier zu betonen, dass die 2D-Navigationsfähigkeit wesentlich weniger stark vom kulturellen Hintergrund sowie Bildungsstand beeinflusst ist wie viele Subtests der aktuell gängigen neuropsychologischen Testbatterien.

Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen des 2D-Navigationsparadigmas in realer Umgebung ist es daher das übergeordnete Ziel, einen in der klinischen Routinediagnostik gut anwendbaren und valide verwertbaren Screening-Test und/oder Fragebogen der Raum navigationsleistung bzw. räumlichen Orientierungsfähigkeit zu entwickeln und einzuführen.

7. Literaturverzeichnis

Aguirre GK, D'Esposito M. Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain J Neurol* 122 (Pt 9): 1613–1628, 1999.

Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. Neural components of topographical representation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 839–846, 1998.

Aitken P, Zheng Y, Smith PF. The modulation of hippocampal theta rhythm by the vestibular system. *J Neurophysiol* 119: 548–562, 2018.

Allison SL, Fagan AM, Morris JC, Head D. Spatial Navigation in Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD* 52: 77–90, 2016.

Baek JH, Zheng Y, Darlington CL, Smith PF. Evidence that spatial memory deficits following bilateral vestibular deafferentation in rats are probably permanent. *Neurobiol Learn Mem* 94: 402–413, 2010.

Bartsch T, Alfke K, Deuschl G, Jansen O. Evolution of hippocampal CA-1 diffusion lesions in transient global amnesia. *Ann Neurol* 62: 475–480, 2007.

Bartsch T, Alfke K, Stingele R, Rohr A, Freitag-Wolf S, Jansen O, Deuschl G. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain J Neurol* 129: 2874–2884, 2006.

Bartsch T, Butler C. Transient amnesic syndromes. *Nat Rev Neurol* 9: 86–97, 2013.

Bartsch T, Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurol* 9: 205–214, 2010.

Bartsch T, Schönfeld R, Müller FJ, Alfke K, Leplow B, Aldenhoff J, Deuschl G, Koch JM. Focal lesions of human hippocampal CA1 neurons in transient global amnesia impair place memory. *Science* 328: 1412–1415, 2010.

Bates SL, Wolbers T. How cognitive aging affects multisensory integration of navigational cues. *Neurobiol Aging* 35: 2761–2769, 2014.

Besnard S, Machado ML, Vignaux G, Boulouard M, Coquerel A, Bouet V, Freret T, Denise P, Lelong-Boulouard V. Influence of vestibular input on spatial and nonspatial memory and on hippocampal NMDA receptors. *Hippocampus* 22: 814–826, 2012.

Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 16: 271-278-284, 1995.

Brandt T, Dieterich M. "Right Door," wrong floor: a canine deficiency in navigation. *Hippocampus* 23: 245–246, 2013.

Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, Brüning R, Markowitsch HJ, Kalla R, Darlington C, Smith P, Strupp M. Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain J Neurol* 128: 2732–2741, 2005.

Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 35: 625–641, 2002.

Byrne P, Becker S, Burgess N. Remembering the past and imagining the future: a neural model of spatial memory and imagery. *Psychol Rev* 114: 340–375, 2007a.

Byrne P, Becker S, Burgess N. Remembering the past and imagining the future: a neural model of spatial memory and imagery. *Psychol Rev* 114: 340–375, 2007b.

Chrastil ER, Warren WH. Active and passive contributions to spatial learning. *Psychon Bull Rev* 19: 1–23, 2012.

Chrastil ER, Warren WH. Active and passive spatial learning in human navigation: acquisition of survey knowledge. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 39: 1520–1537, 2013.

Claessen MHG, van der Ham IJM. Classification of navigation impairment: A systematic review of neuropsychological case studies. *Neurosci Biobehav Rev* 73: 81–97, 2017.

Coughlan G, Laczó J, Hort J, Minihane A-M, Hornberger M. Spatial navigation deficits - overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nat Rev Neurol* 14: 496–506, 2018.

Cushman LA, Stein K, Duffy CJ. Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology* 71: 888–895, 2008.

Ekstrom AD, Arnold AEGF, Iaria G. A critical review of the allocentric spatial representation and its neural underpinnings: toward a network-based perspective. *Front Hum Neurosci* 8: 803, 2014.

Epstein RA, Vass LK. Neural systems for landmark-based wayfinding in humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369: 20120533, 2014.

la Fougère C, Zwergal A, Rominger A, Förster S, Fesl G, Dieterich M, Brandt T, Strupp M, Bartenstein P, Jahn K. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *NeuroImage* 50: 1589–1598, 2010.

Gil-Néciga E, Alberca R, Boza F, Montes E, Sánchez B, Lozano RG, García D. Transient Topographical Disorientation. *Eur Neurol* 48: 191–199, 2002.

Ginsberg MD, Chang JY, Kelley RE, Yoshii F, Barker WW, Ingenito G, Boothe TE. Increases in both cerebral glucose utilization and blood flow during execution of a somatosensory task. *Ann Neurol* 23: 152–160, 1988.

Grieves RM, Jedidi-Ayoub S, Mishchanchuk K, Liu A, Renaudineau S, Jeffery KJ. The place-cell representation of volumetric space in rats. *Nat Commun* 11, 2020.

Grön G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW. Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nat Neurosci* 3: 404–408, 2000.

Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser M-B, Moser EI. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436: 801–806, 2005.

Harris MA, Wiener JM, Wolbers T. Aging specifically impairs switching to an allocentric navigational strategy. *Front Aging Neurosci* 4: 29, 2012.

Hartley T, Maguire EA, Spiers HJ, Burgess N. The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron* 37: 877–

888, 2003.

Hayman R, Verriotis M, Jovalekic A, Fenton AA, Jeffery KJ. Anisotropic encoding of three-dimensional space by place cells and grid cells. *Nat Neurosci* 14: 1182–1188, 2011.

Hort J, Laczó J, Vyhnálek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 4042–4047, 2007.

Irving S, Pradhan C, Dieterich M, Brandt T, Zwergal A, **Schöberl F**. Transient topographical disorientation due to right-sided hippocampal hemorrhage. *Brain Behav* 8: e01078, 2018a.

Irving S, **Schöberl F**, Pradhan C, Brendel M, Bartenstein P, Dieterich M, Brandt T, Zwergal A. A novel real-space navigation paradigm reveals age- and gender-dependent changes of navigational strategies and hippocampal activation. *J Neurol* 265: 113–126, 2018b.

Jandl NM, Sprenger A, Wojak JF, Göttlich M, Münte TF, Krämer UM, Helmchen C. Dissociable cerebellar activity during spatial navigation and visual memory in bilateral vestibular failure. *Neuroscience* 305: 257–267, 2015.

Jeffery KJ, Jovalekic A, Verriotis M, Hayman R. Navigating in a three-dimensional world. *Behav Brain Sci* 36: 523–543, 2013.

Kim M, Jeffery KJ, Maguire EA. Multivoxel Pattern Analysis Reveals 3D Place Information in the Human Hippocampus. *J Neurosci* 37: 4270–4279, 2017.

Kim M, Maguire EA. Encoding of 3D head direction information in the human brain. *Hippocampus* , 2018a. doi:10.1002/hipo.23060.

Kim M, Maguire EA. Hippocampus, Retrosplenial and Parahippocampal Cortices Encode Multicompartment 3D Space in a Hierarchical Manner. *Cereb Cortex N Y N* 1991 28: 1898–1909, 2018b.

Kim M, Maguire EA. Encoding of 3D head direction information in the human brain. *Hippocampus* 29: 619–629, 2019.

Kremmyda O, Hüfner K, Flanagan VL, Hamilton DA, Linn J, Strupp M, Jahn K, Brandt T. Beyond Dizziness: Virtual Navigation, Spatial Anxiety and Hippocampal Volume in Bilateral Vestibulopathy. *Front Hum Neurosci* 10: 139, 2016.

Laczó J, Andel R, Nedelska Z, Vyhnalek M, Vlcek K, Crutch S, Harrison J, Hort J. Exploring the contribution of spatial navigation to cognitive functioning in older adults. *Neurobiol Aging* 51: 67–70, 2017.

Lester AW, Moffat SD, Wiener JM, Barnes CA, Wolbers T. The Aging Navigational System. *Neuron* 95: 1019–1035, 2017.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 4398–4403, 2000.

Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297: 681–683, 1982.

Nedelska Z, Andel R, Laczó J, Vlcek K, Horinek D, Lisy J, Sheardova K, Bures J, Hort J. Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *Proc Natl Acad*

Sci U S A 109: 2590–2594, 2012.

O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 34: 171–175, 1971.

Rivest J, Svoboda E, McCarthy J, Moscovitch M. A case study of topographical disorientation: behavioural intervention for achieving independent navigation. *Neuropsychol Rehabil* 28: 797–817, 2018.

Schöberl F, Irving S, Pradhan C, Bardins S, Trapp C, Schneider E, Kugler G, Bartenstein P, Dieterich M, Brandt T, Zwergal A. Prolonged allocentric navigation deficits indicate hippocampal damage in TGA. *Neurology* 92: e234–e243, 2019.

Schöberl F, Pradhan C, Grosch M, Brendel M, Jostes F, Obermaier K, Sowa C, Jahn K, Bartenstein P, Brandt T, Dieterich M, Zwergal A. Bilateral vestibulopathy causes selective deficits in recombining novel routes in real space. *Sci Rep* 11, 2021.

Schöberl F, Pradhan C, Irving S, Buerger K, Xiong G, Kugler G, Kohlbecher S, Engmann J, Werner P, Brendel M, Schneider E, Perneczky R, Jahn K, la Fougère C, Bartenstein P, Brandt T, Dieterich M, Zwergal A. Real-space navigation testing differentiates between amyloid-positive and -negative aMCI. *Neurology* , 2020a. doi:10.1212/WNL.0000000000008758.

Schöberl F, Zwergal A, Brandt T. Testing Navigation in Real Space: Contributions to Understanding the Physiology and Pathology of Human Navigation Control. *Front Neural Circuits* 14: 6, 2020b.

Smith PF, Horii A, Russell N, Bilkey DK, Zheng Y, Liu P, Kerr DS, Darlington CL. The effects of vestibular lesions on hippocampal function in rats. *Prog Neurobiol* 75: 391–405, 2005.

Sokoloff L. Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. *J Neurochem* 29: 13–26, 1977.

Stackman RW, Clark AS, Taube JS. Hippocampal spatial representations require vestibular input. *Hippocampus* 12: 291–303, 2002.

Taube J, Muller R, Ranck J. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. *J Neurosci* 10: 436–447, 1990.

Taube JS, Valerio S, Yoder RM. Is navigation in virtual reality with fMRI really navigation? *J Cogn Neurosci* 25: 1008–1019, 2013.

Vlček K, Laczó J. Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Behav Neurosci* 8: 89, 2014.

Zheng Y, Goddard M, Darlington CL, Smith PF. Long-term deficits on a foraging task after bilateral vestibular deafferentation in rats. *Hippocampus* 19: 480–486, 2009.

Zwergal A*, **Schöberl F***, Xiong G, Pradhan C, Covic A, Werner P, Trapp C, Bartenstein P, la Fougère C, Jahn K, Dieterich M, Brandt T. Anisotropy of Human Horizontal and Vertical Navigation in Real Space: Behavioral and PET Correlates. *Cereb Cortex N Y N* 1991 , 2015. doi:10.1093/cercor/bhv213.

* Beide Autoren haben zu gleichen Teilen beigetragen

8. Abkürzungsverzeichnis

A+	Amyloid-positiv
A-	Amyloid-negativ
Abb.	Abbildung
aMCI	amnesic mild cognitive impairment/amnestische leichte kognitive Beeinträchtigung
ATN	Amyloid/Tau/neuronale Destruktion
BOLD	blood oxygen level dependent
BVP	bilaterale Vestibulopathie
bzw.	beziehungsweise
cBVP	komplette bilaterale Vestibulopathie
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
d.h.	das heißt
FDG	Fluorodesoxyglucose
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
iBVP	inkomplette bilaterale Vestibulopathie
Ktr	Kontrollen/Kontrollgruppe/Kontrollkohorte
MCI	mild cognitive impairment/leichte kognitive Beeinträchtigung
MMSE	Mini Mental State Examination
PET	Positronenemissionstomographie
SCI	subjective cognitive impairment/subjektive kognitive Beeinträchtigung
sog.	sogenannte
TGA	transiente globale Amnesie
TMT-B	Trail Making Test B
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional

9. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. Jahn und Herrn PD Dr. A. Zwergal, die bei mir die Begeisterung für die Raumnavigation beim Menschen entfachten und mich als herausragende Mentoren in all meinen Ideen unterstützten und motivierten. Deren beider gelebte Begeisterung für die Wissenschaft, deren Ideenreichtum und analytische Herangehensweise sind Vorbild und Ansporn, weit über die bisherige Zusammenarbeit hinaus. Ich danke Ihnen beiden für die Ermutigung zur klinisch-wissenschaftlichen Tätigkeit.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. M. Dieterich und Herrn Prof. Dr. T. Brandt für das produktive wissenschaftliche Arbeitsumfeld, die unkomplizierte und stets rasche Unterstützung meiner Forschungsvorhaben sowie den stets akademisch-wissenschaftlich sehr wertvollen Diskussionen und unterstützenden Beiträgen bedanken. Bei Frau Prof. Dr. M. Dieterich möchte ich mich zudem recht herzlich für die Annahme als Habilitand bedanken.

Darüberhinaus gilt mein Dank den über die Jahre vielen verschiedenen MitarbeiterINNen, DoktorandINNen unserer Arbeitsgruppe sowie den vielen verschiedenen KooperationspartnerINNen. Besonders danken möchte ich in diesem Zusammenhang Herrn Prof. Dr. A. Danek, Herrn Prof. Dr. M. Strupp, Herrn Prof. Dr. Noachtar, Herrn Prof. Dr. J. Remi, Herrn PD Dr. C. Vollmer, Frau PD Dr. E. Kaufmann, Herrn PD Dr. R. Schniepp sowie Herrn PD Dr. M. Wühr und vor allem Herrn Dr. C. Pradhan.

Ebenso danke ich der Friedrich-Baur-Stiftung, der FöFoLe Anschubfinanzierung sowie dem Bundesministerium für Bildung und Forschung für die finanzielle Unterstützung meiner verschiedenen Forschungsprojekte in den vergangenen Jahren.

10. Versicherung an Eides Statt

Hiermit versichere ich, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst habe und das verwendete und zitierte Material ordnungsgemäß kenntlich gemacht worden ist.

Ich erkläre weiterhin, dass ich nicht schon einmal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe, mir kein akademischer Grad entzogen worden ist und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, das die Erziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 17.08.2021

Dr. med. Florian Schöberl

11. Übersicht der relevanten Fachpublikationen

- **Schöberl F**, Pradhan C, Grosch M, Brendel M, Jostes F, Obermaier K, Sowa C, Jahn K, Bartenstein P, Brandt T, Dieterich M, Zwergal A. Bilateral vestibulopathy causes selective deficits in recombining novel routes in real space. *Sci Rep*. 2021 Jan 29;11(1):2695. doi: 10.1038/s41598-021-82427-6. *IF 4,38*
- **Schöberl F**, Pradhan C, Irving S, Buerger K, Xiong G, Kugler G, Kohlbecher S, Engmann J, Werner P, Brendel M, Schneider E, Pernecky R, Jahn K, la Fougère C, Bartenstein P, Brandt T, Dieterich M, Zwergal A. Real space navigation testing differentiates between amyloid-positive and -negative aMCI. *Neurology*. 2020 Feb 25;94(8):e861-e873. doi: 10.1212/WNL.0000000000008758. Epub 2020 Jan 2. *IF 8,77*
(Dieser Artikel wurde als Leitartikel für das Cover der Zeitschrift *Neurology* in der entsprechenden Ausgabe ausgewählt und Abbildungen aus der Originalarbeit wurden auf dem Cover abgedruckt.)
- **Schöberl F**, Irving S, Pradhan C, Bardins S, Trapp C, Schneider E, Kugler G, Bartenstein P, Dieterich M, Brandt T, Zwergal A. Prolonged allocentric navigation deficits indicate hippocampal damage in TGA. *Neurology*. 2019 Jan 15;92(3):e234-e243. *IF 8,77*
- Zwergal A*, **Schöberl F***, Xiong G, Pradhan C, Covic A, Werner P, Trapp C, Bartenstein P, la Fougère C, Jahn K, Dieterich M, Brandt T. Anisotropy of Human Horizontal and Vertical Navigation in Real Space: Behavioral and PET Correlates. *Cereb Cortex*. 2016 Oct 17;26(11):4392-4404. doi: 10.1093/cercor/bhv213. *IF 6,56*
* Beide Autoren trugen zu gleichen Teilen zur Arbeit/Publication bei.
- Irving S, **Schöberl F**, Pradhan C, Brendel M, Bartenstein P, Dieterich M, Brandt T, Zwergal A. A novel real-space navigation paradigm reveals age- and gender-dependent changes of navigational strategies and hippocampal activation. *J Neurol*. 2018 Oct;265(Suppl 1):113-126. doi: 10.1007/s00415-018-8987-4. Epub 2018 Aug 2. *IF 4,20*
- Irving S, Pradhan C, Dieterich M, Brandt T, Zwergal A, **Schöberl F**. Transient topographical disorientation due to right-sided hippocampal haemorrhage. *Brain Behav*. 2018 Sep;8(9):e01078. doi: 10.1002/brb3.1078. *IF 2,21*
- **Schöberl F**, Zwergal A, Brandt T. Testing Navigation in Real Space: Contributions to Understanding the Physiology and Pathology of Human Navigation Control. *Front Neural Circuits*. 2020 Mar 6;14:6. doi: 10.3389/fncir.2020.00006. eCollection 2020. *IF 3,16*
- **Schöberl F**, Zwergal A. Alzheimer-Krankheit: Früherkennung dank Navigationstestung. *Neurotransmitter* 2019; 30 (6).

* Beide Autoren haben zu gleichen Teilen beigetragen