

Eminegligenza spaziale nello stadio terminale dell' AD

di A. Venneri, R. Pentore, B. Cotticelli, S. Della Sala; da "Cortex", (1998) 34, 743-752

(Dipartimento di psicologia, *Università di Aberdeen, UK*; Divisione di neurologia, *ospedale regionale, Bolzano, Italia*; Divisione di neuroradiologia, *Ospedale Villa Verde, Reggio Emilia, Italia*).

Abstract

Descriviamo due pazienti, con diagnosi di presunta sindrome di Alzheimer, che manifestarono un chiaro neglect nell' ultima fase della loro malattia. All' inizio, i loro profili cognitivi erano molto simili ai comuni casi di demenza degenerativa, ma, mentre la demenza progrediva, apparve il neglect, che diventava via via sempre più grave. Le immagini di risonanza magnetica (MRI) mostravano un' atrofia cerebrale più marcata nell' emisfero destro, in ambedue i pazienti, e ventricoli più ampi, sulla destra, in uno di loro. Questi due studi longitudinali di casi singoli mostrano che il neglect può presentarsi nell' AD, a dispetto della natura insidiosa e progressiva di questo disturbo, e del fatto che interessi bilateralmente il cervello. L'apparizione del neglect nello stadio finale della malattia di questi pazienti si interpreta come il risultato sia dell' asimmetria nell' atrofia, sia nello sconvolgimento dei meccanismi compensatori, dato dal progressivo peggioramento dell' atrofia dell' emisfero sinistro.

**NB: Modalità atipica di
presentazione del
neglect**

L'eminegligenza spaziale unilaterale è un disturbo cognitivo relativo alla capacità di prestare attenzione a stimoli controlaterali alla lesione cerebrale. E' stata largamente studiata in pazienti con lesioni focali unilaterali, ma solo marginalmente in pazienti con AD. Certamente, riviste specifiche sui disturbi cognitivi dati dall' AD, non menzionano il neglect. In un recente studio, Weintraub e Mesulam(1993)non menzionano il neglect fra tra i sintomi che possono essere osservati in pazienti che soffrano di deficit visuoperceptivi degenerativi, isolati e lentamente ingravescenti(p.227). Probabilmente i pazienti qui riportati come dimostrazione di questa categoria di disturbo, inizialmente non presentavano neglect.

Evidenze contrastanti sono state trovate in letteratura , relativamente alla frequenza del neglect nell' AD. Huff et al. (1987)ne riportarono una frequenza del 3% in un ampio campione di soggetti (N=95).

- Analogamente, Kirk e Kertesz (1991) non trovarono evidenze di neglect nel loro campione di 38 soggetti AD, e sostennero che la loro scoperta non era sorprendente e che era "compatibile con la normale natura insidiosa e bilaterale dell' AD".(p. 76). In altre parole, sembrerebbe che sia inusuale individuare il neglect nell' AD, perché la natura bilaterale e progressiva rende impossibile la compensazione.
- Invece, Freedman e Dexter (1991) sottolinearono che la frequenza del neglect nell'AD è molto elevata: trovarono evidenze di neglect in 11 soggetti su 12 (92%), con diagnosi di probabile AD. In aggiunta a ciò che si era osservato nei pazienti con lesione focale, circa la metà dei loro pazienti AD mostravano neglect nell' emicampo destro.
- Uno studio più recente, in cui i pazienti AD erano testati con compiti ideati per stimare il neglect all' interno del dominio visuospatiale , trovò che 9 pazienti AD su 15 presentavano neglect sinistro (60%), mentre 2 lo presentavano a destra (Mendez et al. 1997).

Sfortunatamente, nessuno degli studi succitati accertò se ci fosse o no un legame tra presenza e localizzazione del neglect, e una asimmetria patologica: morfologica o in termini di funzioni metaboliche cerebrali che fosse. Con la sola eccezione di uno studio di Mendez et al.(1997), che studiò sistematicamente il neglect visivo, la maggior parte delle evidenze di neglect in AD, sono disponibili solo indirettamente. Inoltre, certamente il neglect è stato spesso

Introduzione

Discordanze negli studi in letteratura

analizzato come risultato di calcoli statistici, relativi a indici di negligenza all' interno di test non specificamente predisposti per accertare il neglect. Ad esempio, Freedman e Dexter (1991) individuaron punteggi di neglect ottenuti analizzando performance di pazienti nel block desing subtest all' interno della scala WAIS-R, dalle matrici progressive di Raven colorate e dalla copia della figura di REY-Osterrieth. Potrebbe essere che le figure discordanti si riferiscano a differenti fenomeni: alcuni denotano neglect clinico, mentre altri sarebbero la manipolazione artificiosa di calcoli statistici (come l' omissione destra/sinistra), oppure essere dovuto alle differenti performance nell' analisi dello spazio desta/sinistra.

In aggiunta al succitato gruppo di studi, un' intensa ricerca in letteratura scoprì ancora alcuni casi di AD in cui il neglect era menzionato, solo brevemente, tra i commenti. Recentemente, Ishia et al. (1996) riportarono il caso di un soggetto 62enne, affetto da AD e destrimane , il quale presentava neglect desto, quando testato nel compito di bisezione di una linea, ma non nei compiti di tutti i giorni. La MRI non indicò la presenza di accidenti vascolari focali in questo paziente, nè gli autori menzionarono una asimmetrica atrofia cerebrale. Comunque, l' immagine di risonanza magnetica (vedi figura 1) mostra allargamento del ventricolo destro e l' atrofia appare più evidente nella parte destra. Uno studio SPECT evidenziò identificò una ipoperfusione solo nelle aree parietali e temporali di destra.

Possono essere fatte diverse ipotesi per analizzare alcune scarse evidenze cliniche e sperimentali del neglect nell' AD:

- il neglect non è rilevabile nell'AD in quanto primariamente il testing si focalizza sulle abilità di memoria e di linguaggio: spesso i pazienti AD sono solo superficialmente valutati relativamente al dominio visuoperceptivo, e il neglect rappresentazionale e personale non vengono per nulla testato,
- il neglect non è rilevato nell' AD perché i test neuropsicologici tradizionalmente usati per valutare la demenza non sono sufficientemente sensibili per individuare la presenza di neglect negli stadi iniziali della malattia,
- il neglect si manifesta solo negli stadi finali della malattia e, finché non si raggiunge uno stadio un severo deterioramento cognitivo, questo passa inosservato.

Sebbene convincenti, tutte queste ipotesi sono molto diverse tra loro. Come alternativa , può essere che il neglect in pazienti AD sia

NB: hp sul perché ci siano così poche evidenze di AD con neglect, in letteratura

certamente piuttosto raro, poiché risulta da un pattern complesso ed infrequente, causato da danni anatomici e funzionali, di rado verificatisi in pazienti sofferenti di questa patologia.

Pertanto, l' evidenza del neglect nell' AD è contrastante ed inconclusiva; e ciò che è più importante è che non ci sono chiare interpretazioni teoriche del neglect nell' AD. Considerando l' evoluzione progressivamente ingravescente di questa malattia , ed il fatto che colpisce il cervello bilateralmente, un' interpretazione teorica del neglect nell' AD può contribuire alla comprensione dei meccanismi implicati nel causare questo disturbo.

In questo articolo riportiamo i casi di due pazienti con AD: G.C. e M.P., che svilupparono grave neglect nell' ultimo stadio del loro deterioramento mentale.

G.C. era un soggetto destrimane, pensionato, ed aveva 58 anni al momento della prima visita clinica e neuropsicologica. Aveva 13 anni di istruzione formale ed aveva lavorato come addetto alla biglietteria fino a qualche mese prima, quando era stato costretto ad un ritiro forzato a causa del suo deterioramento cognitivo. Al momento del suo primo richiamo alla visita neuropsicologica, nell' ottobre del 1988 , il suo esame fisico e neurologico era normale, eccetto l' orientamento nel tempo ed i problemi di memoria. In quell' occasione, un accurato test neuropsicologico evidenziò alcune difficoltà con il ragionamento astratto e severi deficit nel compito di memoria di prosa (vedere tabella 1). G.C. fu anche testato con la versione italiana della scala WAIS(Ferradini e Vassena 1974), nella quale ottenne uno scarso punteggio(più di una deviazione standard al di sotto della media del campione di riferimento) in vari subtest (ed es, somiglianza, aritmetica, vocabolario, completamento di figure e organizzazione di figure). Sia il profilo clinico che quello neuropsicologico soddisfacevano ai criteri NINCDS/ADRDA per la diagnosi di probabile AD di lieve gravità. Non c'era alcuna evidenza di neglect né di predominanza di deficit visuospatiali. C.G. era un tennista semiprofessionista e poté continuare a giocare a tennis bene come prima , solo che a volte dimenticava il punteggio. Un anno più tardi, nel 1989, una MRI mostrò la presenza di un' atrofia corticale e di un allargamento dei ventricoli, più accentuato a destra (figura 1a). L'asimmetria era inoltre evidente in una sezione coronale, in cui si notava anche una atrofia ippocampale destra (figura 1b).

Al follow up, eseguito tre anni dopo, nel1992, all' età di 62 anni, G.C. mostrava chiari segni di eminegligenza visuospatiale destra,

Casi riportati

Caso G.C.

osservabili solo durante i test neuropsicologici. Il neglect appariva nel test dell' orologio (figura 2) e nel test di cancellazione delle linee (modificato da Albert, 1973), in cui C.G. ottenne un punteggio di 4 su 20, cancellando solo quelle linee che si trovavano all' estrema destra. Analogamente, egli usava solo l' estrema parte destra del foglio. In quella circostanza venne eseguito uno scan con TC , che non mostrò alcuna presenza di infarti cerebrali; confermò invece un' atrofia più pronunciata nell'emisfero destro, e un maggior allargamento dei ventricoli sulla destra, specialmente nella zona posteriore.

Nei successivi 18 mesi (1994), il neglect di G.C. progressivamente peggiorò, cominciando sempre più ad interferire con le sue attività quotidiane. Smise di giocare a tennis e cominciò a presentare severi deficit di esplorazione dell' emispazio sinistro e di anche neglect motorio(egli abbandonava il suo braccio sinistro in posizioni scomode e trascinava la gamba sinistra nel camminare). (Critchey, 1953). Due anni dopo, nel gennaio del 1996, C.G. morì, all' età di 66 anni. Non sono disponibili analisi post mortem.

Follow up

Controlli successivi

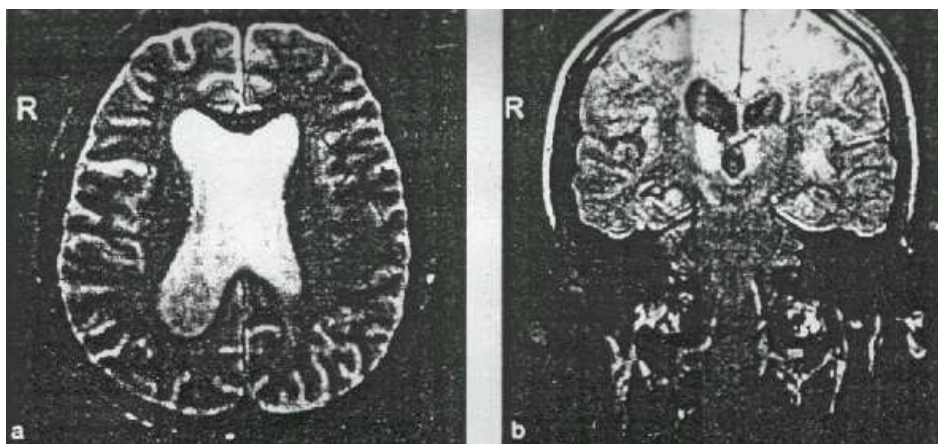


Fig. 1- MRI di G:C: del 1989 che mostra una atrofia corticale ed un allargamento dei ventricoli specialmente a destra (a) . Una chiara atrofia ippocampale è visibile nella sezione coronale (b) .

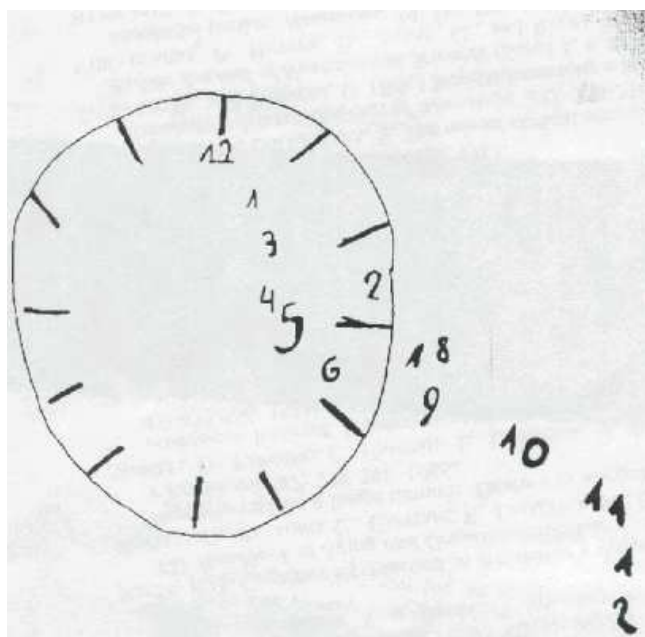


Fig 2:disegno di G.C. di un orologio. E' da notare che alcuni numeri sono erroneamente posizionati sul lato destro del foglio, ed alcuni addirittura sul tavolo. Tali caratteristiche del disegno sono tipiche della demenza e del neglect.

Test	ott.98	dic.89	genn.92	cut off
MMSE ^a	@	@	14.00	>23.00
matrici progressive di Raven ^b	14.50*	12.50*	#	>17.50
digit cancellation ^c	52.00	10.00*	@	>30.00
token test ^c	29.50	25.70*	@	>26.25
fluenza verbale semantica ^d	29.00	29.00	11.00*	>24.00
fluenza verbale fonemica ^d	37.00	30.00	15.00*	>16.00
test per aprassia costruttiva ^c	13.00	6.00*	0*	>7.75
span di parole ^c	4.50	2.50*	1.50*	>2.75
span visuo spaziale ^c	@	1.00*	@	>3.50
memoria di prosa ^e	2.50*	3.75*	@	>7.50
paired association learning ^e	@	6.25	@	>6.00

non testabile; @ non testato; * punteggio patologico; ^a Folstein et al. 1975; ^b Basso, 1973; ^c Spinnler e Tognoni, 1987; ^d Novelli et al.,1986 b, ^e Novelli et al.,1986 a.

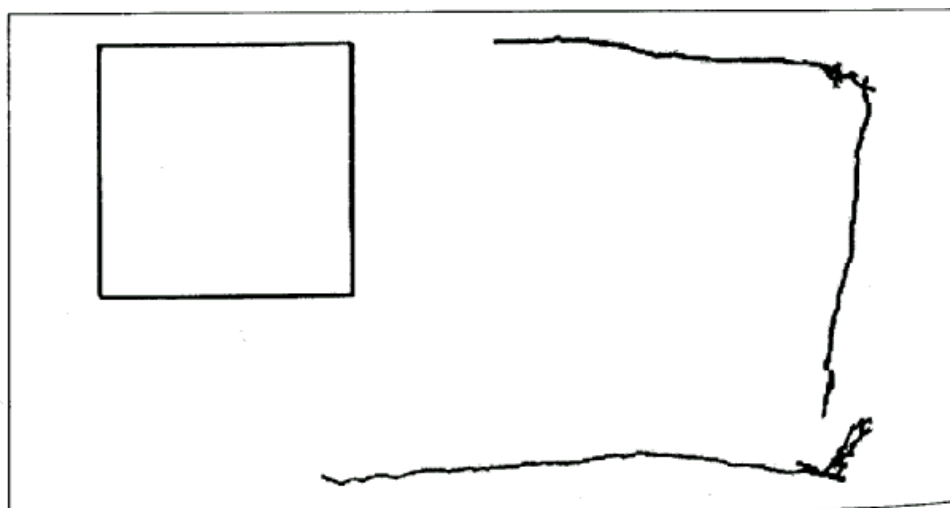


Fig. 3 – Examples of M.P.'s mild neglect on copying a geometrical figure in December 1992.

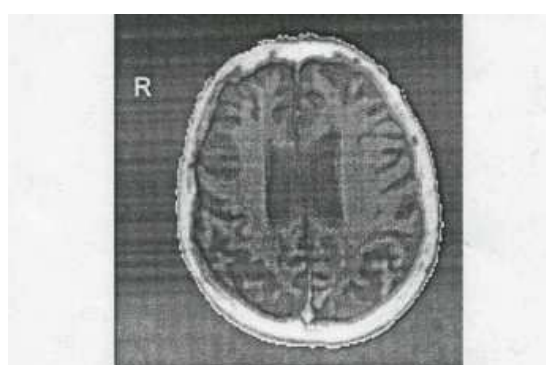


Fig. 4 – M.P.'s MRI scan (1993) showed cerebral atrophy more pronounced on the right.

Fig 4: MRI di M.P., del 1993 mostra atrofia più pronunciata sulla destra

test	gen. 92	dic. 92	ott.93	cut off
MMSE ^a	13.00*	16.00*	14.00*	>23.00
matrici progressive di Raven ^b	8.50*	7.00*	#	>17.50
subtest verbale della WAIS ^f	20.00**	@	@	@
digit cancellation ^c	2.25*	5.00*	0*	>30.00
token test ^c	@	20.50*	#	>26.25
fluenza verbale semantica ^d	21.00*	13.00*	6.00*	>24.00
fluenza verbale fonemica ^d	11.00*	@	@	>16.00
digit span all'indietro ^g	4.25	4.25	4.25	>3.50
span visuo spaziale ^c	1.00*	1.00*	1.00*	>3.50
memoria di prosa ^e	3.50	5.00*	2.00*	>7.50
paired associated learning ^e	3.50*	3.00*	2.50*	>6.00
visuospatial supraspan learn. ^e	3.50*	#	#	>5.50

non testabile; @ non testato; * punteggio patologico; ** più di 1 ds al di sotto della media di riferimento; .

^a Folstein et al. 1975; ^b Basso, 1973; ^c Spinnler e Tognoni, 1987; ^d Novelli et al., 1986 b, ^e Novelli et al., 1986 a; ^f Ferradini e Vassena, 1974; ^g Orsini et al.; 1987,

Abbiamo riportato i casi di due pazienti che mostravano neglect sinistro nell' ultimo stadio dell' AD. Inizialmente, in ambedue i pazienti, il neglect non era identificabile nemmeno ad un accurato esame neuropsicologico. Il neglect si manifestava progressivamente, dopo un periodo di 3 (M.P.) e 4 (C.G.) anni dall' insorgenza dei primi sintomi di demenza. Nei seguenti controlli annuali e semestrali, i danni peggioravano in modo drammatico, rendendo impossibile ai soggetti svolgere le attività quotidiane.

Un' accurata ricerca della bibliografia esistente, relativamente ai deficit cognitivi nell' AD, non permise di individuare altri casi analoghi a quelli trattati.

Sono state riportate varie teorie riguardanti l' interpretazione del neglect che emerge in seguito a lesioni focali(Heilman e Valenstein, 1993; Kinsbourne , 1970 e 1987). Tutti questi studiosi assumono che l' eminegligenza unilaterale emerga dall' asimmetria funzionale tra l' emisfero destro e quello sinistro.

➤ Ma come possono queste teorie spiegare il neglect dei pazienti sopra indicati?

Diagnosi differenziale: G.C. ed M.P. hanno una diagnosi clinica di AD ed un grave neglect sinistro. Non sono disponibili esami anatomopatologici, come conferma alla diagnosi, e quindi resta un marginale rischio di errore diagnostico. Comunque, i loro profili clinici e neuropsicologici non lasciano spazio ad altre possibili diagnosi, quali potrebbero essere ad esempio il Lewy body disease (McKeith, Galasko, Kosaka et al., 1996), la demenza frontotemporale (Brun, Englund, Gustafson et al., 1994), o la degenerazione corticobasale (Gibb, Luthert e Marsden, 1989). Indipendentemente dalle patologie succitate, è certo che il neglect appare in questi pazienti come conseguenza di una lenta e progressiva degenerazione cerebrale.

Dunque, si può pensare che il loro neglect risulti da un più consistente danno atrofico all' emisfero destro. Come tutti coloro che soffrono di AD, anche i cervelli di questi pazienti sono afflitti dalla malattia bilateralmente. Se si dovesse concordare con la teoria di Kirk e Kertesz (1991), qui il neglect non dovrebbe comparire. Comunque G.C. ed M.P. , affetti da un bilaterale, lento e progressivo danneggiamento cerebrale , manifestavano un serio neglect sinistro. Di determinante importanza, però, può essere il locus delle lesioni. Danni simmetrici bilaterali delle aree parietali possono causare disorientamento visivo bilaterale (Pierrot-Deseilligny, Gray e Brunet).

Conclusioni

NB. teoria vs
applicazioni cliniche

Se la lesione (sia morfologica che funzionale) coinvolge le aree parietali in modo asimmetrico, allora compare il neglect. Questa spiegazione post hoc può essere supportata da uno studio sull'incidenza del neglect nei pazienti AD, che presentano asimmetrie sia funzionali che morfologiche.

➤ La domanda relativamente al perché il neglect si presenti solo nell' ultimo stadio dell' AD non ha ancora trovato risposta. L' evidenza che il recupero dal neglect dopo un danno cerebrale unilaterale destro è meno completo rispetto a quei pazienti, che hanno avuto atrofia cerebrale premorbosa (Levine, Warach, Benowitz et al., 1986) offre alcune chiarificazioni. Certamente l'atrofia cerebrale presente anche nell' emisfero sinistro, anche se meno grave, può aver limitato le abilità di quest' emisfero, per compensare il neglect sinistro. Ciò può spiegare in modo plausibile come il neglect nei pazienti succitati non compaia che all' ultimo stadio della malattia. Si possono fare due ipotesi per spiegare il peggioramento dei fenomeni del neglect:

➤ Come prima cosa, l' ingravescente atrofia della regione parieto-temporale destra causa una sempre più sbilanciata distribuzione dell' attenzione nello spazio,

➤ In alternativa, si può pensare che inizialmente, l' emisfero sinistro, che era meno danneggiato dall' atrofia, permetteva la compensazione per lo sbilanciamento dell' attenzione diretta nello spazio, causata dall' esteso danno dell' emisfero destro.

Nello stadio terminale, con la progressione del disturbo, l' atrofia lentamente ingravescente dell' emisfero sinistro ostacolava le sue abilità nel dirigere l' attenzione nell' emicampo ipsilaterale, facendo così apparire un severo neglect sinistro.

Infine, è stato molto sottolineato che queste scoperte possono aggiungersi alla controversia relativa al neglect in caso di lesioni bilaterali. Alcuni autori ribattono che:

➤ i pazienti con lesioni focali che danneggiavano il network attentivo sia a destra che a sinistra “ a chiazze”, mostravano neglect più facilmente nell' emispazio di destra (Weintraub, Daffner, Ahem et al., 1996);

➤ altri(Vuilleumier, Hester, Assal et al., 1996) sostenevano che il neglect sinistro potesse scomparire qualora avvenisse una seconda lesione nell' emisfero sinistro.

Le evidenze provenienti dai nostri due pazienti, che presentano danni cerebrali bilaterali, e che mostravano neglect sinistro, non supporta nessuna delle disquisizioni succitate.

Bibliografia

- ALBERT, M.L. A simple test of visual neglect. *Neurology*, 23: 658-664, 1973.
- Basso, A. Neuropsychological evidence for the existence of cerebral areas critical to the performance of intelligence tasks. *Brain*, 96: 715-728, 1973.
- BRUN, A., ENGLUND, B., GUSTAFSON, L., PASSANT, V., MANN, D.M.A., NEARY, D., and SNOWDEN, J.S. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57: 416-418, 1994.
- COGAN, D.C. Visuospatial Dysgnosia *American Journal of Ophthalmology*, 88: 361-368, 1979.
- COGAN, D.G. Visual disturbances with focal progressive dementing disease *American Journal of Ophthalmology*, 100: 68-72, 1985.
- CRITCHLEY, M. *The Parietal Lobes*. London: Hafner Press, 1953.
- FERRADINI, F.G., and VASSENA, A. *Scala d'Intelligenza Wechsler per Adulti*. Firenze: Organizzazioni Speciali, 1974.
- FOLSTEIN, M.F., FOLSTEIN, S.E., and MCHUGH, P.R. Mini -Men tal-State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*, 12: 189-198, 1975.
- FREEDMAN, L., and DEXTER, L.E. Visuospatial ability in cortical dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13: 677-690, 1991.
- Gibb, W.R.G., LUTHER, P.J., and MARSDEN, C.D. Corticobasal degeneration. *Brain*, 112: 1171-1192, 1989.
- HEILMAN, K.M., and VALENSTEIN, E. Neglect and related disorders. In K.M. Heilman and E. Valenstein (Eds.), *Clinical Neuropsychology*. 3rd edition, New York: Oxford University Press, 1993, pp. 279-336.
- Huff F.L, BOLLER, F., Lucchelli, F., QUERRIERA, R., Beyer J., and Belle S. The neurologic examination in Alzheimer's disease *Archives of Neurology*, 44: 929-932, 1987.
- Ishiai S., OKIYAMA, R., Koyama, Y., and SEM, K. Unilateral spatial neglect in Alzheimer's disease A line bisection study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 93: 219-224, 1996.
- KINSBOURNE, M. A model for the mechanism of unilateral neglect of space. *Transactions of the American Neurological Association*, 95: 143-146, 1970.
- KINSBOURNE, M. Mechanism of unilateral neglect. In M. Jeannerod, (Ed.), *Neurophysiological and Neuropsychological Aspects of Spatial Neglect*. North Holland: Elsevier Science, 1987, pp. 69-86.
- KIRK, A., and KERTESZ, A. On drawing impairment in Alzheimer's Disease *Archives of Neurology*, 48: 73-77, 1991.
- Levine D.N., Warach J.D., Benowitz L., and Calvanio, R. Left spatial neglect Effect of lesion size and premorbid brain atrophy on severity and recovery following right cerebral infarction *Neurology*, 36: 362-366, 1986.
- LuH, K.E. Line bisection and perceptual asymmetries in normal individuals: What you see is not what you get, *Neuropsychology*, 9: 435-448, 1995.
- McKann, G., DRACHMAN, D., FOLSTEIN, M., KATZMAN, R., Price D., and Stadlan E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the department of health and human services task force on Alzheimer's disease *Neurology*, 34: 939-944, 1984.

McKEITH, I.G., GALASKO, D., KUSAKA, K. PERRY, EX., DICKSON, D.W., HANSEN, L.A., SALMON, D.P. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47: 1113-1124, 1996.

MENDEZ, M.F., CHERRIER, M.M., and CYMERMAN, J.S. Hemispatial neglect on visual search tasks in Alzheimer's disease *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology*, 10: 203-208, 1997.

Nebes R.D. Cognitive dysfunction in Alzheimer's disease In F.I.M. Craik and T.A. Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition*. Hillsdale: LEA, 1992, pp. 373-445.

NovELLI, G., PAPAGNO, C., CAPITANI, E., LAIACONA, M., CAPPA, S.F., and VALLAR, G. Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine. Taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 47: 278-296, 1986a.

Novelli, G., PAPAGNO, C., CAPITANI, E., LAIACONA, M., CAPPA, S.F., and VALLAR, G. Tre test clinici di produzione lessicale. Taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 47: 477-506, 1986b.

ORSINI, A., GROSSI, D., CAPITANI, E., LAIACONA, M., PAPAGNO, C., and VALLAR, G. Verbal and spatial immediate memory span: Normative data from 1355 adults and 112 children. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 8: 539-548, 1987.

Pierrot- Deseilligny, C.H., GRAY, F., and BRUNET, P. Infarcts of both inferior parietal lobules with impairment of visually guided eye movements, peripheral visual inattention and optic ataxia. *Brain*, 109: 81-97, 1986.

RoULEAU, I., SALMON, D.P., and BUTTERS, N. Longitudinal analysis of clock drawing in Alzheimer's disease patients. ***Brain and Cognition***, 31: 17-34, 1996.

shuttleworth, E.C. Atypical presentations of dementia of the Alzheimer type. *Journal of the American Geriatric Association*, 32: 485-490, 1984.

SPINNLER, H., and DELLA SALA, S. The role of clinical neuropsychology in the neurological diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 235: 258-271, 1988.

SPINNLER, H., and TOGNONI, G. (Eds.) Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *The Italian Journal of Neurological Sciences (Suppl 8, n. 6)*: 1-120, 1987.

VUILLEUMIER, R, HESTER, D., ASSAL, G., and REGLI, F. Unilateral spatial neglect recovery after sequential strokes. *Neurology*, 19: 184-189, 1996.

WEINTRAUB, S DAFFNER, KR, Ahem, G.L., PRICE, B.H., and MESULAM, M.M. Right sided hemispatial neglect and bilateral cerebral lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 60: 342-344, 1996.

Weintraub, S., and MESULAM, M.M. Four neuropsychological profiles in dementia. In F. Boller and J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology*. Amsterdam Elsevier Science, 1993, pp. 253-282.

D'. Annalena Venneri, Department of Psychology, University of Aberdeen, King's College, Aberdeen, AB 24 2UB, UK;

e-mail: annalena@abdn.ac.uk

Eminegligenza spaziale destra in pazienti AD

*P. Bartolomeo MD; PhD; G. Dalla Barba, MD,
PhD; M.-F. Boissè, MA; A.-C. Bachoud- Lèvi ,
MD; J._d. Degos, MD; e F. Boller, MD; PhD*

Da "Neurology"1998; 51:1207-1209

Abstract

Il neglect unilaterale- l'incapacità di prestare attenzione agli eventi presenti in una parte dello spazio- di solito si presenta per gli eventi presenti a sinistra, dopo danno focale all'emisfero destro. Riportiamo il caso di una donna di 73 anni con probabile AD ed assenza di danni focali evidenti, che mostrava segni di neglect destro ed estinzione. Il neglect era ancora più grave dopo un anno. Le neuroimmagini mostravano una asimmetria nell'atrofia corticale ed una ipoperfusione predominante nelle regioni posteriori di sinistra. Il neglect può essere sistematicamente individuato nell'AD.

Il neglect –l' incapacità di orientarsi, odi rispondere a stimoli visivi controlesionali (di solito nella parte sinistra) – è stata studiata solo in modo sporadico in pazienti con AD. Freedman e Dexter hanno studiato 14 pazienti con demenza di origine corticale ed hanno individuato segni di neglect in 11 di loro. Inaspettatamente, metà di questi presentava un pattern di neglect destro. Sfortunatamente, nessuno dei test utilizzati era specifico per tale patologia. Servendosi di una batteria di test specifica, D'Erme et al. trovarono disturbi visuospatiali localizzati soprattutto nell'emispazio sinistro, in 3 pazienti con probabile AD, e per uno di essi il n. sinistro era la maggior fonte di disturbo cognitivo. Ishai et al. descrissero uno spostamento verso destra nella bisezione di linee, non accompagnata da altri segni di n. sinistro, in un paziente con probabile AD. In un altro studio su 15 pazienti AD, 7 mostravano segni di n. sinistro e 2 di n. destro, in un compito di ricerca visiva ed in uno di cancellazione.

Sintesi dell'articolo

Definizione di neglect

Noi descriviamo una paziente con probabile AD, che mostrava segni di n. unilaterale per l'emispazio destro. Questi segni erano maggiormente evidenti in vari task, ed erano ancora più evidenti un anno dopo.

Si presentò una donna di 73 anni, segretaria in pensione, con diploma di scuola superiore, e disturbi di memoria e disorientamento spaziotemporale. Sosteneva di avere problemi a trovare la strada di casa quando si trovava in luoghi non familiari, e spesso non era in grado di identificare le linee luminose sul selciato specialmente se questa si trovava sulla destra. La paziente mostrava ambedue i criteri del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- AD and Related Disorders Association, e del DSM-IV (code 209) per la diagnosi di probabile AD.

La paziente, che si mostrava presente e cooperativa, venne testata 2 volte, con un intervallo di un anno tra le due prove. In ambedue le sessioni vennero somministrati: MMSE, WAIS digit symbol test, ed una versione francese dell'AD assessment scale.

Vennero controllate le estinzioni visiva e tattile tramite la presentazione di stimoli singoli o doppi, in ordine random, prefissato. I test per il n. unilaterale comprendevano cancellazione di lettere e linee, in cui gli stimoli erano sparsi su di un foglio A4, posto orizzontalmente; identificazione di figure sovrapposte, in cui la paziente doveva identificare 5 pattern di disegni di oggetti comuni, sovrapposti, ciascun pattern prevedeva un oggetto centrale e un paio di oggetti posizionati su ciascun lato; un test di bisezione di linee consisteva nella presentazione di 3 linee da 62 mm, 3 da 100 mm, e due da 180 mm, disposte orizzontalmente su di un foglio A4, in un ordine random prefissato, a distanze differenti dal margine sinistro del foglio; e la richiesta di copiare un disegno che rappresenta una casa e 4 alberi, presentati su di un foglio A4, posto orizzontalmente.

La paziente ottenne un punteggio di 19 all'MMSE, 7 alla WAIS digit symbol test, e 43 all' ADAS-cog. Lei presentava estinzione per gli stimoli di destra, sia in modalità visiva che tattile. Nella doppia presentazione visiva (18 stimoli per ciascun lato), riportava tutti gli

Caso riportato

Metodologia e test
utilizzati per studiare il
caso

Primo assessment
ottobre 1996

stimoli di sinistra ma solo 10 di quelli di destra (test di Fisher: $p < 0.005$). Inoltre, nelle stimolazioni singole, (9 stimoli per ciascun lato), falliva doppiamente nel rilevare gli stimoli di destra. la paziente presentava estinzione per 12 doppi stimoli tattili presentati a destra , ma riportava correttamente tutti quelli singoli(6 per ciascun lato).

Erano presenti segni di n. destro nei test di cancellazione e nell'identificazione di figure sovrapposte, ma non nella bisezione di linee, la cui performance era accurata (vedi la tabella alla fine dell'articolo). Nella copia del paesaggio, tralasciava la maggior parte di ciò che si trovava a destra (vedi figura 1 a).

Un anno più tardi, il deterioramento cognitivo era aumentato. La paziente ottenne un punteggio di 9 al MMSE e di 48 all'ADAS-cog(in cui lasciò il disegno di un diamante aperto sulla destra). La relativa discrepanza tra i risultati ottenuti nei 2 test si spiega in parte con il peggioramento della prestazione de revers spelling subtest nell'MMSE. Ora la paziente non era più in grado di eseguire la WAIS digit symbol test.

La paziente mostrava estinzione per 5 su 12 doppi stimoli visivi destri ($p < 0.005$) e 5 su 18 doppi stimoli tattili destri($p < 0.005$).

Il riconoscimento delle figure sovrapposte era reso ulteriormente difficile dalla comparsa di una agnosia per gli oggetti, che peggiorava ulteriormente la prestazione sul lato sinistro. Nella bisezione di linee mostrò uno spostamento del 9% rispetto al centro oggettivo., un risultato di 2 ds inferiore alla prestazione del campione di età comparabile , nel medesimo test. Un punteggio di lateralità cumulativo, preso dal punteggio ottenuto nel test delle figure sovrapposte, dalla cancellazione di linee, e dalla bisezione di linee, deviava di 2 ds dalla media nel primo assessment, e di più di 5 nel secondo, mostrando così un neglect sempre più ingravescente. Nella copia del paesaggio disegnava solo gli stimoli sulla sinistra, omettendo poi completamente quelli posizionati nella parte destra del foglio. (vedi figura 1 b).

Questa paziente con probabile AD mostrava segni di n. unilaterale destro, presente in numerosi test visuo spaziali. Segni di deterioramento cognitivo e n. progredivano col tempo, suggerendo così una concausalità tra n. ed AD.

In gruppi di pazienti con danno focale lateralizzato, il neglect sinistro è molto più frequente di quello destro. Per esempio, usando una batteria di test per il n., simile a quella utilizzata per gli studi succitati, Bartolomeo et al. trovarono segni di n. controlesionale in 17 su 30

Secondo assessment
novembre 1997

pazienti con danno cerebrale destro(57%), ma solo in 2 su 30 pazienti con danno cerebrale sinistro(7%).

Per spiegare questa asimmetria, il modello del processore centrale , che sostiene che ciascun emisfero dirige l'attenzione verso l'emicampo controlaterale tramite l'inibizione dell'altro emisfero, sostiene che, nei soggetti normali, c'è una tendenza all'orientamento verso destra, supportato dall'emisfero di sinistra.; lesioni all'emisfero di destra determinerebbero così il n. sinistro poiché così si aumenta un bias fisiologico. Così, solo lesioni molto estese dell'emisfero sinistro , in assenza di lesioni all'emisfero destro, possono causare n. destro, poiché solo in queste condizioni l'emisfero destro, che è più debole, può portare l'attenzione a sinistra.

Una teoria alternativa sostiene che l'emisfero destro si occupi di indirizzare l'attenzione verso ambedue gli emispazi , mentre quello sinistro si occupi solo di quello destro; oppure che l'emisfero destro sia più coinvolto con forme di direzionamento automatico o bottom-up dell'attenzione (che tipicamente presentano bias nel neglect), mentre l'emisfero di sinistra si occupa dell'orientamento volontario o top-down, dell'attenzione.

In contrasto col modello del processore opponente, ambedue queste ipotesi predicono che il n. destro può emergere soprattutto quando lesioni estese dell'emisfero sinistro coesistono con un deficit (parziale) dell'emisfero destro. In un test di cancellazione di lettere, i pazienti con lesioni bilaterali mostravano più facilmente n. destro rispetto a quelli con danno unilaterale sinistro. Le nostre attuali scoperte- di n. destro in una paziente con danno cerebrale bilaterale, con maggior deterioramento dell'emisfero sinistro- sono coerenti con queste evidenze. Segni di n. destro possono emergere relativamente spesso in disturbi degenerativi con questo pattern di atrofia cerebrale asimmetrica , spiegando così la frequente co-occorrenza di n. destro, in studi su pazienti AD.

Le nostre osservazioni ci portano a poter dire che il n. unilaterale può essere sistematicamente rilevato, in presenza di AD.

Questi studi possono contribuire a determinare con più precisione il pattern del deterioramento cognitivo in ciascun paziente, ed ad identificare pazienti a rischio di disorientamento spaziale e vagabondaggio.

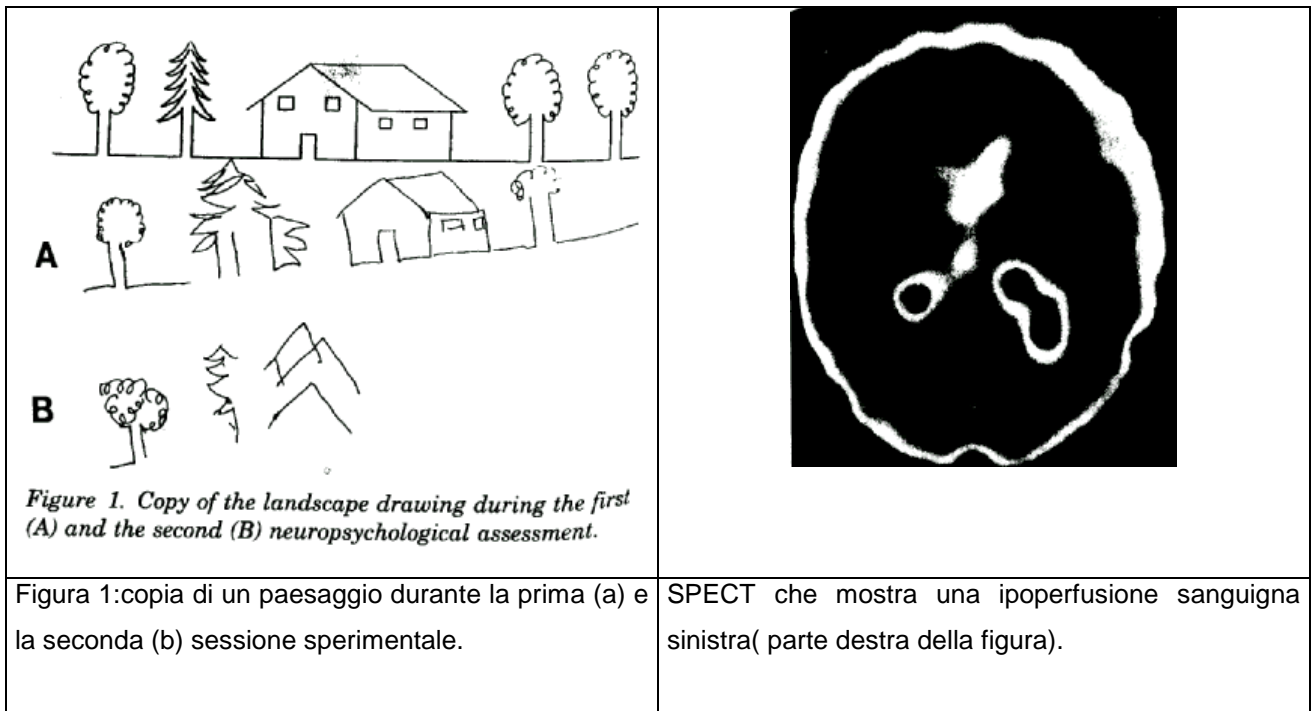
Asimmetria

attenzionele:

1: modello del processore centrale

2: modello del doppio direzionamento dell'attenzione da parte dell'e. destro

Commento finale



Performance dei pazienti in prove sul neglect unilaterale, nelle 2 sessioni di test.

sessione di test	cancellazione linee		cancellaz. lettere		figure sovrapposte		ds per bisez. linee*
	sinistra	destra	sinistra	destra	sinistra	destra	
ottobre 1996	30/30	29/30	20/30	10/30	10/10	7/10	+3
novembre 1997	30/30	26/30	21/30	15/30	6/10	6/10	-9

*deviazione standard media del centro soggettivo(valori positivi, deviazioni verso destra; valori negativi, deviazioni verso sinistra).

Bibliografia

From the **INSERM** Unit 324 (Drs. Bartolomeo, Boissé, Boller, and Dalla Barba), Paris; LSCP, EHESS, CNRS, Paris (Dr. Bachoud-Lévi); and the Neuroscience Department (Drs. Bachoud-Lévi, Bartolomeo, Dalla Barba, and Degos), Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France.

Supported by a grant from the France Alzheimer Association to Dr. Bartolomeo.

Received March 9, 1998. Accepted in final form June 18, 1998.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Paolo Bartolomeo, INSERM Unit 324, Centre Paul Broca, 2ter rue d'Alésia, F-75014 Paris, France.

References

1. Freedman L, Dexter LE. Visuospatial ability in cortical dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13:677-690.
2. D'Erme P, Bartolomeo P, Masullo C. Alzheimer's disease presenting with visuo-spatial disorders. *It J Neurol Sci* 1991;12: 117. Abstract.
3. Ishiai S, Okiyama R, Koyama Y, Seki K. Unilateral spatial neglect in Alzheimer's disease: a line bisection study. *Acta Neurol Scand* 1996;93:219-224.
4. Mendez MF, Cherrier MM, Cymerman JS. Hemispatial neglect on visual search tasks in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997;10:203-208.
5. Rosen WG, Mohs RC, Davis K. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984;141:1356-1364.
6. Gainotti G, D'Erme P, Bartolomeo P. Early orientation of attention toward the half space ipsilateral to the lesion in patients with unilateral brain damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1082-1089.
7. Bartolomeo P, D'Erme P, Gainotti G. The relationship between visuospatial and representational neglect. *Neurology* 1994;44:1710-1714.
8. ffinsbourne M. Orientational bias model of unilateral neglect: evidence from attentional gradients within hemispace. In: Robertson 11-1, Marshal JC, eds. *Unilateral neglect: clinical and experimental studies*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates, 1993:63-86.
9. Heilman KM, Watson RT, Valenstein E. Neglect and related disorders. In: Heilman KM, Valenstein E, eds. *Clinical neuropsychology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1993: 279-336.
10. Weintraub S, Daffher KR, Ahern GL, Price 131-1, Mesulam MM. Right sided hemispatial neglect and bilateral cerebral.