

Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil

Exames complementares

*Paulo Caramelli¹, Antonio Lúcio Teixeira¹, Carlos Alberto Buchpiguel²,
Hae Won Lee³, José Antônio Livramento⁴, Liana Lisboa Fernandez⁵, Renato Anghinah⁶*

Resumo – Este artigo apresenta revisão das recomendações sobre os exames complementares empregados para o diagnóstico clínico de doença de Alzheimer (DA) no Brasil, publicadas em 2005. Foram avaliados de modo sistemático consensos elaborados em outros países e artigos sobre o diagnóstico de DA no Brasil disponíveis no PUBMED ou LILACS. Os exames laboratoriais recomendados são hemograma completo, creatinina sérica, hormônio tireo-estimulante, albumina, enzimas hepáticas, vitamina B12, ácido fólico, cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, com apresentações clínicas atípicas ou com sintomas sugestivos, sorologia para HIV. Exame de neuroimagem estrutural, tomografia computadorizada ou - preferencialmente - ressonância magnética, é indicado na investigação diagnóstica de síndrome demencial, para exclusão de causas secundárias. Exames de neuroimagem funcional (SPECT e PET), quando disponíveis, aumentam a confiabilidade diagnóstica e auxiliam no diagnóstico diferencial de outras formas de demência. O exame do líquido cefalorraquidiano é preconizado em casos de demência de início pré-senil, com apresentação ou curso clínico atípicos, hidrocefalia comunicante e quando há suspeita de doença inflamatória, infecciosa ou priônica do sistema nervoso central. O eletroencefalograma de rotina auxilia no diagnóstico diferencial de síndrome demencial com outras condições que interferem no funcionamento cognitivo. A genotipagem da apolipoproteína E ou de outros polimorfismos de susceptibilidade não é recomendada com finalidade diagnóstica ou para avaliação de risco de desenvolvimento da doença. Os biomarcadores relacionados às alterações moleculares da DA ainda são de uso quase exclusivo em protocolos de pesquisa, mas quando disponíveis podem contribuir para maior precisão diagnóstica da doença.

Palavras-chave: consenso, diretrizes, diagnóstico, exames complementares, doença de Alzheimer, Brasil.

Na última década assistimos a substancial avanço das pesquisas dirigidas ao diagnóstico da doença de Alzheimer (DA), particularmente aquelas voltadas para a detecção precoce. Os consensos e recomendações das sociedades de especialidades médicas que atuam na área geralmente são atualizados a intervalos variáveis, com o intuito de analisarem o impacto de novos métodos e instrumentos diagnósticos para eventual incorporação na prática clínica.

O objetivo do presente módulo é revisar e atualizar as recomendações a respeito dos exames complementares para o diagnóstico da DA no Brasil. As modalidades de exames foram agrupadas em seis categorias, sendo que a revisão e análise crítica da literatura científica e as propostas

iniciais de recomendação ficaram a cargo de cada um dos autores participantes deste módulo, todos com reconhecida qualificação na área específica de conhecimento. As recomendações foram em seguida amplamente debatidas pelos membros do grupo, chegando-se às recomendações finais, que posteriormente foram apresentadas, discutidas e votadas em reunião plenária com todos os demais colegas participantes.

Exames de sangue

Os exames laboratoriais de sangue têm sido tradicionalmente empregados no contexto da propedêutica da síndrome demencial para excluir possíveis causas secundárias.

¹Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brasil; ²Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil; ³Instituto de Radiologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Hospital Sírio-Libanês, São Paulo SP, Brasil; ⁴Laboratório de Investigação Médica (LIM) 15, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil; ⁵Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre RS, Brasil; ⁶Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil.

Paulo Caramelli – Departamento de Clínica Médica / Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - Av. Prof. Alfredo Balena, 190 / sala 246 - 30130-100 Belo Horizonte MG - Brasil.

A Academia Norte-Americana de Neurologia (AAN) recomenda apenas a investigação de deficiência de vitamina B12 e de hipotireoidismo na propedêutica inicial de pacientes com suspeita clínica de demência.¹ Considerando as especificidades da população brasileira, as primeiras Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) para o diagnóstico de doença de Alzheimer (DA) propuseram uma lista significativamente ampliada de exames para a avaliação de pacientes com síndrome demencial, incluindo hemograma completo, concentrações séricas de ureia, creatinina, tiroxina (T4) livre, hormônio tireo-estimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP, Gama-GT), vitamina B12, cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia para HIV.² De maneira similar a esta, as recomendações da Federação Européia de Sociedades Neurológicas (EFNS) publicadas em 2010 também sugerem uma lista mais estendida de exames, incluindo dosagem de ácido fólico.³

Nas duas últimas décadas, no entanto, o sangue (soro, plasma ou células circulantes) vem sendo considerado também potencial fonte de biomarcadores para o diagnóstico da DA.⁴ A facilidade da obtenção de sangue de pacientes, em comparação ao líquido cefalorraqueano (LCR), torna biomarcadores plasmáticos ou séricos particularmente interessantes para a prática clínica e para a pesquisa.

A maioria desses estudos concentrou-se na investigação de moléculas únicas ou uma pequena série de moléculas relacionadas aos processos fisiopatológicos da DA, como amiloidogênese, inflamação e estresse oxidativo.

Os níveis circulantes da proteína tau são extremamente baixos e, portanto, abaixo do nível de detecção de grande parte dos ensaios empregados. Estudos investigaram o potencial dos peptídeos β -amilóide 1-42 e β -amilóide 1-40 como biomarcadores da DA com resultados contraditórios, ora sendo capazes de discriminar DA de controles saudáveis, ora não.^{5,6} Há evidências de que ocorre queda progressiva dos níveis circulantes dos peptídeos β -amilóide com a progressão do declínio cognitivo no curso da DA, mas estudos confirmatórios são necessários.⁷ Assim, ao contrário da avaliação da proteína tau ou do peptídeo β -amilóide no LCR, a dosagem sérica ou plasmática dessas moléculas parece ter pouca utilidade clínica.

Em relação a moléculas relacionadas a processos inflamatórios (proteína C reativa, interleucina 6 ou IL-6, receptor solúvel de fator de necrose tumoral alfa ou TNF-alfa), estresse oxidativo (isoprostano), fatores neurotróficos (fator neurotrófico derivado do cérebro ou BDNF), entre outros, não é possível estabelecer com segurança o alcance das mesmas como biomarcadores na DA. Isso porque

os dados são contraditórios ou resultam de estudos com número limitado de pacientes. Além disso, ressalta-se que essas moléculas, não estando vinculadas exclusivamente à fisiopatologia da DA, podem estar alteradas em outras doenças, como, por exemplo, as moléculas inflamatórias na vigência de quadros infecciosos.

Mais recentemente, estratégias não-direcionadas a moléculas-alvo, como a análise simultânea de múltiplas moléculas e a análise proteômica, vêm sendo empregadas com perspectivas promissoras. Nesse contexto, destacam-se dois estudos. Ray et al.⁸ mostraram que a combinação de 18 proteínas plasmáticas, que incluía citocinas, quimiocinas e fatores tróficos, foi capaz de diferenciar DA de controles com acurácia próxima de 90%. O'Bryant et al.⁹ mostraram que a combinação de 23 proteínas séricas, grande parte envolvida com inflamação, mas não coincidente com o estudo de Ray et al.,⁸ apresentou sensibilidade de 91% e especificidade de 80% para o diagnóstico de DA.

Recomendações – (1) Exames laboratoriais de sangue (hemograma completo, concentrações séricas de creatinina, TSH, albumina, enzimas hepáticas, vitamina B12, ácido fólico, cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, com apresentações clínicas atípicas ou com sintomas sugestivos, sorologia para HIV) devem ser empregados para a investigação de causas secundárias potenciais de síndrome demencial (Padrão). A critério clínico, outros exames laboratoriais podem ser solicitados. (2) No atual estágio do desenvolvimento da pesquisa, não há nenhum biomarcador plasmático ou sorológico para auxiliar no diagnóstico de DA ou acompanhar sua progressão (Norma). (3) Não está indicada a dosagem na circulação da proteína tau e do peptídeo β -amilóide (Norma).

Neuroimagem estrutural

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) do encéfalo são utilizadas na avaliação inicial dos pacientes com demência. A TC pode ser utilizada para afastar causas secundárias e reversíveis de demência como hematomas subdurais, tumores ou hidrocefalia de pressão normal. Entretanto, a RM, por sua superior capacidade de detalhamento anatômico e de detecção de alterações, é o método de escolha, exceto quando houver contra-indicações para sua realização. Além disso, a RM tem papel diagnóstico central de algumas demências, como demência vascular¹⁰ e doença de Creutzfeldt-Jacob,^{11,12} além de contribuir para a identificação da degeneração lobar frontotemporal.¹³

A redução volumétrica do hipocampo, córtex entorinal e cíngulo posterior são sinais precoces da DA.¹⁴⁻¹⁹ Alguns estudos demonstram inclusive atrofia hipocampal

em fase de comprometimento cognitivo leve (CCL) e que a taxa de atrofia desta região pode identificar os pacientes com CCL que evoluíram para DA.^{17,20} Posteriormente, a redução volumétrica estende-se ao neocórtex frontal, parietal e temporal.^{21,22}

A maneira mais simples de avaliar a atrofia hipocampal é a inspeção visual dos hipocampos em imagens no plano coronal por examinador experiente,^{19,23} com sensibilidade e especificidade de 80 a 85% em diferenciar DA de indivíduos cognitivamente normais, e sensibilidade um pouco inferior para diagnosticar CCL.^{24,25} Também para avaliação da atrofia medial temporal, a RM mostra-se superior. No entanto, na indisponibilidade deste método ou quando há contra-indicação para sua realização, é aconselhável, quando possível, a utilização da orientação coronal (ou reconstrução coronal) no estudo da TC,²⁶ pois pode auxiliar na avaliação da atrofia medial temporal.

A avaliação volumétrica pode ser manual ou automatizada, com pequeno acréscimo na sensibilidade (90%) e especificidade (91%) na diferenciação de DA e CCL em comparação a controles²⁷ e a atrofia medial temporal é um marcador diagnóstico válido para o diagnóstico da DA em pesquisas (comparação de grupos). Deve-se ressaltar, porém, que há necessidade de normatização dos dados volumétricos para sua aplicação na prática clínica, principalmente para a avaliação individual de casos mais leves.²⁸ Entretanto, a avaliação longitudinal, realizada preferencialmente numa mesma instituição (devido à variabilidade de técnicas de aquisição, processamento e, quando realizada volumetria manual, ainda a variabilidade inter-examinadores), pode potencialmente ter valor como auxílio diagnóstico. As taxas de atrofia cerebral global e do hipocampo são marcadores sensíveis da progressão da neurodegeneração e estão cada vez mais sendo utilizadas em pesquisas clínicas com terapias potencialmente modificadoras da evolução da doença.²⁸

A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) é uma aplicação da RM que permite a avaliação dos metabólitos *in vivo*, de maneira não invasiva.^{29,30} É considerada um método de neuroimagem funcional, mas é discutida nesta seção juntamente com os demais parâmetros e dados obtidos por RM. Os achados mais constantes nos estudos de ERM na DA são a redução do N-acetil-aspartato (Naa) e de suas relações (Naa/creatina (Cr) e Naa/água) e o aumento de mioinositol (mI) e de suas relações (mI/Cr e mI/água), sendo o aumento de mI e de suas relações um achado mais precoce. A relação mI/Naa, que reúne as duas alterações metabólicas mais significativas na DA, é considerada importante na detecção da doença.³¹⁻³⁴

Entretanto, as alterações metabólicas acima citadas não são específicas.³⁵⁻³⁶ Desse modo, a correlação com os dados clínicos e a análise preferencial dos locais de acometimento

precoce ou típicos da doença podem aumentar a acurácia do método. O cíngulo posterior é uma destas regiões, bastante utilizado em diversos estudos e tecnicamente mais fácil de ser realizado e reproduzido do que o hipocampo.³⁷⁻³⁹

A ERM apresenta menor validação como marcador da DA do que a atrofia medial temporal, mesmo em pesquisas,²⁸ e embora os seus achados permitam distinguir grupos de paciente com DA e controles com boa acurácia, além de poder contribuir para o estadiamento da doença,⁴⁰ há necessidade de ampla normatização de valores normais para a aplicação individual na prática clínica. Entretanto, quando os seus achados característicos estão presentes em indivíduos com declínio cognitivo, podem corroborar o diagnóstico clínico.

Outras técnicas volumétricas de RM, difusão por RM (DWI), tractografia por RM (DTI), transferência de magnetização, perfusão por RM, “arterial spin labeling” (ASL) e RM funcional são marcadores com menor grau de validação nos protocolos de pesquisa e não têm papel estabelecido na prática clínica.^{41,42}

Recomendações – (1) Exame de neuroimagem estrutural, TC ou preferencialmente RM, é indicado na investigação diagnóstica de síndrome demencial, para exclusão de causas secundárias (Padrão). (2) A identificação de atrofia mesial temporal em exames de RM, por análise visual, volumetria manual ou automatizada, contribui para o diagnóstico da DA na prática clínica (Opção Prática), embora seu valor seja maior na comparação de grupos, em protocolos de pesquisa. (3) Espectroscopia por RM pode ser recomendada para protocolos de pesquisa.

Neuroimagem molecular e funcional

Marcadores

Atualmente o diagnóstico dos quadros neurodegenerativos pode ser fundamentado em duas classes principais de biomarcadores: (1) biomarcadores de “assinatura patológica” e (2) biomarcadores de degeneração neuronal e disfunção sináptica.

Os marcadores de assinatura patológica são representados por marcadores de depósitos de placas β -amiloide no tecido neuronal através da tomografia por emissão de pósitrons (PET). É reconhecido que a presença de depósitos de proteína β -amiloide precede em anos ou mesmo décadas o surgimento da DA clinicamente manifesta.⁴³ Estudos com pacientes com CCL e mesmo população com diagnóstico de DA, correlacionados com estudo de necrópsia, confirmam a elevada associação da presença *in vivo* deste biomarcador com a presença da doença clínica ou evolução/conversão para DA.^{44,45}

Os marcadores de degeneração neuronal progressiva são baseados essencialmente na determinação das disfunções sinápticas e desconexões funcionais através da determinação de déficits regionais de perfusão e metabolismo em córtex têmporo-parietal posterior bilateral e giro cíngulo posterior/pré-cúneo avaliados, respectivamente, por tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e PET. Estudos de correlação com necrópsia estão disponíveis, demonstrando acurácia diagnóstica elevada destes biomarcadores quando correlacionados com substratos anatomopatológicos característicos da DA.⁴⁶

Aplicações clínicas dos biomarcadores: limitações e indicações

BIOMARCADORES DE “ASSINATURA PATOLÓGICA”

Embora exista evidência de correlação entre a presença de depósitos de proteína β -amiloide *in vivo* com uso do PET e o diagnóstico de DA em fase demencial, de CCL ou mesmo em estados pré-clínicos,⁴⁷ ainda não existe uma clara visão de como esses biomarcadores poderão ser empregados como instrumentos de detecção precoce de doença na prática clínica.⁴⁸ Vários fatores podem ainda limitar o emprego rotineiro desses biomarcadores, entre os quais destacam-se:

- Disponibilidade e custo no país.
- Ausência de padronização dos critérios qualitativos e quantitativos para diferenciar precisamente os grupos de alta probabilidade, baixa probabilidade e probabilidade intermediária diagnóstica.
- Definição do seu valor como indicador prognóstico de conversão para demência no futuro. Adicionalmente, ainda não se sabe qual o intervalo de tempo que usualmente decorre entre a detecção e o desenvolvimento da demência.
- Muitos dos estudos utilizam análises de grupos emparelhados, em que a transposição para análises em caráter individual ainda não está bem estabelecida.
- Ausência de recursos terapêuticos comprovados que permitam reverter ou controlar evolução para o estágio demencial da DA, especialmente em fases pré-clínica ou de CCL.

BIOMARCADORES DE DEGENERAÇÃO NEURONAL

Existe atualmente grau de evidência incluindo estudos de correlação com necrópsia que demonstram elevada acurácia diagnóstica da DA através da determinação de déficits metabólicos e perfusionais em córtex de associação bilateral, incluindo cíngulo posterior e pré-cúneo.⁴⁹ Pacientes com CCL, que apresentam esses déficits funcionais em métodos de neuroimagem funcional como indicação indireta de degeneração neuronal e, principalmente, disfunção sináptica, irão ser categorizados como conversores em con-

traste com o grupo de pacientes que não demonstram déficit de fluxo sanguíneo regional pelo SPECT (rCBF) ou déficit de consumo regional de glicose pelo PET.⁵⁰ O declínio cognitivo progressivo que se observa na DA está fortemente associado com a presença de disfunção sináptica que, por sua vez, correlaciona-se diretamente com os achados do PET/SPECT.⁵¹ Contudo, estes achados não são absolutamente específicos e podem ser observados em associação com outras condições neurológicas (como doença de Parkinson e demência vascular). Portanto, sua indicação é sempre complementar ao diagnóstico clínico, que ainda é considerado o padrão de referência para o diagnóstico de DA.

Outro aspecto controverso é a escolha entre PET e SPECT, considerando que o primeiro apresenta acurácia superior em torno de 15 a 20%, mas com custo significativamente maior e disponibilidade ainda muito limitada em nosso país. Portanto, a indicação complementar ficaria condicionada ao julgamento clínico, considerando disponibilidade da técnica e o cenário sócio-econômico.

Recomendações – (1) Os biomarcadores de “assinatura patológica”, quando disponíveis, podem ser empregados em protocolos de investigação ou em ensaios clínicos terapêuticos. Na prática clínica, seu uso pode contribuir para maior precisão diagnóstica da DA tanto na fase demencial, quanto na fase de CCL (Norma). (2) Os biomarcadores de degeneração neuronal (SPECT e PET), quando disponíveis, aumentam a confiabilidade diagnóstica em casos com DA clinicamente definida, bem como auxiliam no diagnóstico diferencial de outras formas de demência (Norma).

Exame do líquido cefalorraqueano (LCR)

O exame do LCR integra a propedêutica complementar do diagnóstico de diversas causas de demência. É de grande utilidade para a identificação de quadros demenciais infecciosos do sistema nervoso central, como neurosfilis, neurocisticercose, neuro-Aids (complexo demência-Aids), meningoencefalite herpética, meningites crônicas, doença de Creutzfeldt-Jakob; em quadros demenciais de doenças neoplásicas, paraneoplásicas e linfoproliferativas; em quadros demenciais de doenças inflamatórias e auto-imunes; bem como em hidrocefalias, sobretudo a hidrocefalia de pressão normal, com a realização do “tap-test”.^{2,52-55}

Na DA existem biomarcadores no LCR que determinam uma “assinatura patológica” da afecção. Esta inclui duas alterações: (1) diminuição da proteína β -amiloide 1-42, principal componente das placas neuríticas; (2) aumento das proteínas tau e tau-fosforilada, devido à degeneração neuronal associada ao acúmulo intracelular de emaranhados neurofibrilares.^{48,56-58} A diminuição da β -amiloide

1-42 e o aumento da tau e tau-fosforilada, apresentam sensibilidade e especificidade ao redor de 85% a 90% para diagnóstico de DA.⁵⁶

Do ponto de vista temporal, nas fases pré-clínica e pré-demencial da DA já pode ser observada diminuição do teor da proteína β -amiloide 1-42 no LCR.⁵⁹ Em uma fase posterior, porém ainda sem manifestação clínica, os marcadores de degeneração neuronal, aumento da proteína tau e tau-fosforilada, também já podem ser demonstrados. Do mesmo modo, nos pacientes com CCL que evoluem para DA, estes marcadores já se encontram alterados.⁶⁰

A interpretação destes biomarcadores no LCR deve ser sempre criteriosa e confrontada com o quadro clínico. Isso porque, muitas vezes, não temos o perfil clássico com alterações de todos os biomarcadores no LCR. Futuros estudos multicêntricos ainda são necessários para a sua implementação na prática clínica diária.^{61,62}

Recomendações – (1) O exame do LCR é indicado na investigação de demência de início pré-senil (antes dos 65 anos), em casos com apresentação ou curso clínico atípicos, hidrocefalia comunicante, e ainda qualquer evidência ou suspeita de doença inflamatória, infecciosa ou priônica do sistema nervoso central (Padrão). (2) A dosagem do peptídeo β -amiloide 1-42 e das proteínas tau e tau-fosforilada no LCR pode ser empregada em protocolos de pesquisa ou em ensaios clínicos terapêuticos. Na prática clínica, seu uso pode contribuir para maior precisão diagnóstica da DA, tanto na fase demencial quanto na fase de CCL (Norma).

Eletroencefalograma (EEG) e potenciais evocados

A análise visual do EEG de rotina é um método útil no auxílio diagnóstico diferencial das demências,^{63,64} incluindo a distinção entre síndrome demencial, queixas cognitivas e transtornos psiquiátricos. O EEG também pode auxiliar no diagnóstico da doença de Creutzfeldt-Jakob, sugerir a possibilidade de transtorno tóxico-metabólico ou de amnésia transitória por epilepsia.³ Na DA os achados mais comuns são o alentecimento da frequência de fundo com aumento das bandas delta e teta, e a diminuição ou abolição da banda de frequência alfa.⁶⁵ No entanto, estas alterações do EEG geralmente ocorrem em estágios moderados e avançados da DA. Há correlação inversa entre o grau de comprometimento cognitivo e a potência da atividade elétrica de frequências mais altas (alfa e beta) no EEG.⁶⁶ A redução da banda alfa e o aumento da teta e a frequência média menor são características eletroencefalográficas de pacientes com DA, no entanto, o EEG pode ser normal no início da doença em até 14% dos casos.⁶⁷ Em diferentes estudos, a precisão do diagnóstico eletroencefalográfico para pacientes com DA

em comparação a controles saudáveis com características demográficas similares varia amplamente.⁶⁷ O EEG apenas com anormalidades difusas associa-se mais frequentemente à DA, enquanto o EEG com alterações difusas e focais pode sugerir DA e/ou outras formas de demência.⁶⁸

Desde os primeiros estudos de EEG quantitativo,^{69,70} a análise espectral e análises estatísticas foram aplicadas ao método. A diminuição da atividade alfa e beta é observada em diversos estudos publicados nas últimas décadas.⁷¹⁻⁷³ Além disso, o ritmo alfa poderia ser um marcador diagnóstico,⁷³ pois há diminuição da frequência alfa para 6,0-8,0 Hz em pacientes com DA leve. Outro aspecto muito sensível no EEG é a análise espectral de base que associa-se com o diagnóstico clínico de DA. A sensibilidade da análise espectral varia de 71% a 81% em vários estudos^{72,74,75} e apresenta correlação significativa com testes neuropsicológicos.⁷⁵

Outra ferramenta do EEG é a análise da coerência (Coh) que avalia o nível de covariância entre as medidas espectrais obtidas por um par de eletrodos. Alta Coh tem sido considerada evidência de ligações estruturais e funcionais entre áreas corticais.⁷⁶

A Associação Médica Brasileira (AMB) e a Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC)⁷⁷ em suas diretrizes referem-se à análise visual do EEG como método estabelecido na avaliação das demências. Além disso, a análise de frequência é uma ferramenta útil para melhorar a detecção de ondas lentas. Pode mostrar na DA aumento de ondas teta e diminuição de ondas alfa e beta, quando comparados com indivíduos normais.⁷⁸ A análise de frequência também tem valor preditivo quanto ao desenvolvimento de comprometimento cognitivo, independentemente dos parâmetros clínicos.⁷⁹ Além disso, há forte correlação entre EEG e as funções cognitivas quantificadas por escalas específicas de avaliação.⁷⁹ É recomendado o uso combinado de tais parâmetros do EEG e instrumentos de avaliação cognitiva para melhorar a detecção de demência.

Com relação aos potenciais evocados, retardo na latência do P300 é considerado o melhor parâmetro para o diagnóstico eletrofisiológico de alterações cognitivas e demência. No entanto, a grande variação interindividual (cerca de 50 milissegundos) limita sua confiabilidade diagnóstica nas fases iniciais da DA, podendo ocorrer também em depressão, esquizofrenia e em outras demências.^{2,63}

Recomendações – (1) O EEG de rotina tem uso estabelecido como método auxiliar no diagnóstico diferencial de síndrome demencial em relação a outras condições que interferem no funcionamento cognitivo, como epilepsia, encefalopatias tóxico-metabólicas e infecciosas (Padrão). O EEG tem importante valor diagnóstico na doença de Creutzfeldt-Jakob (Padrão).

(2) O EEG não contribui para o diagnóstico precoce da DA (Padrão). (3) Potenciais evocados relacionados a eventos (exemplo, P300, N400) são recomendados apenas para pesquisa.

Estudo genético

Do ponto de vista genético, mutações autossômicas dominantes, raras, determinando início precoce da DA (antes dos 65 anos), com penetrância completa, já foram associadas a três genes: proteína precursora do amiloide (APP),⁸⁰ presenilina 1 (PSEN1),⁸¹ presenilina 2 (PSEN2).⁸² Mutações do gene da APP, localizado no cromossomo 21, encontram-se dentro ou próximas das áreas que codificam o peptídeo β -amiloide e são responsáveis por menos de 5% dos casos de DA familiar.⁸³ Mutações nos genes PSEN1 e PSEN2, localizados no cromossomo 14 e 1, respectivamente, codificam proteínas de membrana altamente conservadas, necessárias para atividade da enzima γ -secretase que cliva a proteína APP. Mutações na PSEN1 são responsáveis pela maior parte dos casos de DA familiar, enquanto as mutações na PSEN2 são as mais raras.^{83,84}

O alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (APOE), uma variante de susceptibilidade, com penetrância incompleta e comum, aumenta significativamente o risco de desenvolver DA de início tardio (após 65 anos).⁸⁵⁻⁸⁷ O gene da APOE, localizado no cromossomo 19, tem três formas alélicas comuns: $\epsilon 2$ (ocorre em 8% da população branca), $\epsilon 4$ (em 15%) e $\epsilon 3$ (em 75%). A presença de um alelo $\epsilon 4$ triplica o risco de desenvolver a doença e indivíduos homocigotos para $\epsilon 4$ tem 12 vezes mais chance de desenvolver DA que indivíduos $\epsilon 3\epsilon 3$. A presença do alelo $\epsilon 2$ é protetor em relação à DA.⁸⁷ Distribuição alélica e genotípica semelhante, além de associação da presença do alelo $\epsilon 4$ com o diagnóstico da DA, também foram encontradas em estudos populacionais e caso-controle no Brasil.⁸⁸⁻⁹² A APOE está envolvida no transporte de colesterol e formação do β -amiloide por mecanismos desconhecidos.⁸⁷ Aproximadamente 42% das pessoas com DA não tem o alelo $\epsilon 4$ da APOE.⁹³

Inúmeros trabalhos compilados pela base de dados AlzGene foram publicados referindo associação entre DA e centenas de supostos alelos de risco em outros genes.⁹⁴ O gene do receptor relacionado com a sortilina (SORL1) tem sido associado à DA de início tardio em populações de etnia heterogênea nos Estados Unidos.^{95,96} Uma meta-análise recente demonstrou evidência de associação de polimorfismos genéticos de susceptibilidade localizados no cromossomo 1 (CR1), cromossomo 7 (PICALM) e 8 (CLU), porém sem o *odds ratio* de impacto da APOE.⁹⁷ Acredita-se que o colesterol possa modular processos centrais na patogênese da DA. A associação dos genes APOE, CH25H, CLU, LDLR, e SORL1 com DA pode ser

mediada por mecanismos relacionados com colesterol ou por efeitos diretos destas proteínas no metabolismo do β -amiloide.⁹⁸

Em geral, todas as pessoas com síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) desenvolvem marcadores neuropatológicos para DA após 40 anos e mais da metade destes indivíduos apresentam declínio cognitivo. Acredita-se que a razão disto seja a superexpressão do gene da APP no cromossomo 21 levando ao aumento da produção do peptídeo β -amiloide.⁹⁸

Indivíduos com CCL de início precoce e mutações nos genes APP, PSEN1 ou PSEN2, na sua maioria, desenvolvem DA, assim como aqueles com início tardio que apresentam um ou dois alelos $\epsilon 4$ da APOE.^{61,99}

Indicação de teste genético para a DA

Em geral o uso clínico do teste genético para APOE com propósitos preditivos em indivíduos assintomáticos não é recomendado porque a presença do alelo $\epsilon 4$ não é necessária nem suficiente para estabelecer o diagnóstico da DA.^{100,101} A história familiar pode, entretanto, ser um melhor preditor de risco de DA.¹⁰¹ Empiricamente considera-se que familiares de primeiro grau de um único indivíduo comprometido pela DA apresenta 20-25% de chance de desenvolver a doença durante sua vida, enquanto um indivíduo sem história familiar tem 10%.⁹³

Em relação ao diagnóstico de DA pré-clínica, o papel dos biomarcadores para detectar e rastrear este estágio da doença é de fundamental importância para o desenvolvimento de tratamentos efetivos. Neste caso, o acompanhamento de portadores do alelo $\epsilon 4$ da APOE sugere evidências de disfunção sináptica presente muito precoces (indivíduos jovens e de meia idade) em estudos de neuroimagem funcional. Deve-se salientar que recomendações para se diagnosticar DA pré-clínica são exclusivamente para propósitos de pesquisa, sem nenhuma implicação clínica neste momento.⁶²

A presença do alelo $\epsilon 4$ da APOE não é suficientemente específica para ser considerada nos novos critérios para DA provável com alto índice de certeza.⁶² Séries clínico-patológicas em que a genotipagem da APOE foi estimada não dão suporte ao uso da testagem deste gene na prática clínica. A sensibilidade e especificidade do diagnóstico clínico isoladamente foram de 93% e 55%, respectivamente, enquanto a genotipagem da APOE isoladamente foi de 68% e 65%, respectivamente.¹⁰²

Apesar do alelo $\epsilon 4$ da APOE ser um importante fator preditivo de conversão de CCL em DA, seu uso na prática clínica não está consolidado.^{99,102} Por outro lado, em futuros estudos de biomarcadores pré-mórbidos potenciais para DA, a inclusão da genotipagem genética é indicada para aumentar a acurácia.¹⁰²

Testes para adultos assintomáticos com risco para DA de início precoce por mutações APP, PSEN1 e PSEN2 são disponíveis clinicamente. Há consenso geral que tais testes não devem ser realizados na infância.¹⁰¹ Também há consenso que a realização destes testes deve ser precedida de aconselhamento genético cuidadoso e extenso com avaliação dos aspectos favoráveis e desfavoráveis da revelação. A monitorização destes indivíduos que receberam informação genética deve ser implementada.^{3,87,103-105}

Recomendações – (1) A genotipagem da APOE não é recomendada para finalidade diagnóstica em pacientes com DA, nem como fator preditivo de desenvolvimento da doença em indivíduos assintomáticos ou com CCL na prática clínica (Padrão). O mesmo é válido para outros polimorfismos de susceptibilidade descritos até o momento (Padrão). (2) A investigação das mutações da APP, PSEN1 e PSEN 2, quando disponível, é recomendada em casos de DA com história familiar compatível com herança autossômica dominante (Padrão). (3) A investigação das mutações da APP, PSEN1 e PSEN 2, quando disponível, em indivíduo assintomático com familiar(es) com diagnóstico genético confirmado de DA só deve ser indicada após extenso aconselhamento genético e com o pleno consentimento do mesmo (Opção Prática).

Agradecimentos – Paulo Caramelli e Antonio Lucio Teixeira são bolsistas de produtividade em pesquisa do CNPq.

Referências

- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-1153.
- Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R; Academia Brasileira de Neurologia. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:713-719.
- Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al.; EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010;17:1236-1248.
- Humpel C, Marksteiner J. Peripheral biomarkers in dementia and Alzheimer's disease. In: Ritsner MS (Ed). *The handbook of neuropsychiatric biomarkers, endophenotypes and genes. Volume III: metabolic and peripheral biomarkers*. Berlin: Springer; 2009.
- Schneider P, Hampel H, Buerger K. Biological marker candidates of Alzheimer's disease in blood, plasma, and serum. *CNS Neurosci Ther* 2009;15:358-374.
- Song F, Poljak A, Smythe GA, Sachdev P. Plasma biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 2009;61:69-80.
- Locascio JJ, Fukumoto H, Yap L, et al. Plasma amyloid beta-protein and C-reactive protein in relation to the rate of progression of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:776-785.
- Ray S, Britschgi M, Herbert C, et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med* 2007;13:1359-1362.
- O'Bryant SE, Xiao G, Barber R, et al.; Texas Alzheimer's Research Consortium. A serum protein-based algorithm for the detection of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2010;67:1077-1081.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
- Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain* 2005;128:2026-2033.
- Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester AC, Knight R, Will RG. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol* 2001;56:726-739.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554.
- Convit A, De Leon MJ, Tarshish C, et al. Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:131-138.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;49:786-794.
- Ball MJ, Fisman M, Hachinski V, et al. A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia. *Lancet* 1985;1:14-16.
- Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA, et al. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a longitudinal MRI study. *Brain* 1996;119:2001-2007.
- Laakso MP, Soinen H, Partanen K, et al. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 1998;19:23-31.
- Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:967-972.
- Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in

- patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:491-497.
21. McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73:457-465.
 22. Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology* 1999;52:1687-1689.
 23. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:94-100.
 24. DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol* 2007;64: 108-115.
 25. Duara R, Loewenstein DA, Potter E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71:1986-1992.
 26. O'Brien JT. Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia. *Br J Radiol* 2007;80:S71-S77.
 27. Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132:2048-2057.
 28. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:67-77.
 29. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:1-15.
 30. Miller BL. A review of chemical issues in 1H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed* 1991;4:47-52.
 31. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, et al. Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995;195:65-72.
 32. Moats RA, Ernst T, Shonk TK, Ross BD. Abnormal cerebral metabolite concentrations in patients with probable Alzheimer disease. *Magn Reson Med* 1994;32:110-115.
 33. Parnetti L, Tarducci R, Prescutti O, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from normal aging. *Mech Ageing Dev* 1997;97:9-14.
 34. Rose SE, de Zubizaray GI, Wang D, et al. A 1H MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression. *Magn Reson Imaging* 1999;17:291-299.
 35. Capizzano AA, Schuff N, Amend DL, et al. Subcortical ischemic vascular dementia: assessment with quantitative MR imaging and 1H MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:621-630.
 36. Wardlaw JM, Marshall I, Wild J, Dennis MS, Cannon J, Lewis SC. Studies of acute ischemic stroke with proton magnetic resonance spectroscopy: relation between time from onset, neurological deficit, metabolite abnormalities in the infarct, blood flow, and clinical outcome. *Stroke* 1998; 29:1618-1624.
 37. Lee HW. Evaluation of Alzheimer's disease using magnetic resonance spectroscopy: comparison between findings in the posterior cingulate and hippocampi [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
 38. Kantarci K, Knopman DS, Dickson DW, et al. Alzheimer disease: postmortem neuropathologic correlates of ante-mortem 1H MR spectroscopy metabolite measurements. *Radiology* 2008;248:210-220.
 39. Schott JM, Frost C, MacManus DG, Ibrahim F, Waldman AD, Fox NC. Short echo time proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: a longitudinal multiple time point study. *Brain* 2010;133:3315-3322.
 40. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, Cavalcanti JL. Alzheimer's disease and proton magnetic resonance spectroscopy of limbic regions: a suggestion of a clinical-spectroscopic staging. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:195-200.
 41. Stebbins GT, Murphy CM. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behav Neurol* 2009;21:39-49.
 42. Smith CD. Neuroimaging through the course of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;19:273-290.
 43. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between *in vivo* amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 2006;59:512-519.
 44. Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009;132:1355-1365.
 45. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 2008;65:1509-1517.
 46. Jagust W. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis and prediction of dementia. *Alzheimers Dement* 2006;2:36-42.
 47. Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry* 2010;67:584-587.
 48. Hampel H, Frank R, Broich K, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:560-574.
 49. Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286:2120-2127.

50. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1104-1113.
51. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991;30:572-580.
52. Herskovits AZ, Growdon JH. Sharpen that needle. *Arch Neurol* 2010;67:918-920.
53. Knopman DS. Tapping into the biology of Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:496-497.
54. Machado LR, Livramento JA, Spina-França A. Exame de líquido cefalorraquidiano. In: Mutarelli EG (Ed). *Manual de exames complementares em Neurologia*. São Paulo: Sarvier; 2006:241-262.
55. Marra C. CSF: techniques and complications. 55th Annual Meeting American Academy of Neurology. Syllabi on CD-ROM, 2003.
56. De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol* 2010;67:949-956.
57. Roe CM, Fagan AM, Williams MM, et al. Improving CSF biomarker accuracy in predicting prevalent and incident Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:501-510.
58. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*. 2009;65:403-413.
59. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-128.
60. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:228-234.
61. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia* 2011 (in press).
62. Sperling RA, Aisen PS, Beckett, et al. Toward defining the pre-clinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia* 2011(in press).
63. Luccas FJC, Anghinah R, Braga NIO, et al. Recomendações para o registro/interpretação do mapeamento topográfico do eletrencefalograma e potenciais evocados. Parte II: correlações clínicas. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:132-146.
64. Sandmann MC, Piana ER, Sousa DS, Bittencourt PRM. Eletrencefalograma digital com mapeamento em demência de Alzheimer e doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996;54:50-56.
65. Lehmann D. Multichannel topography of human alpha EEG fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971;31:439-449.
66. Duffy FH, Burchfiel JL, Lombroso CT. Brain electrical activity mapping (BEAM): a method for extending the clinical utility of EEG and evoked potential data. *Ann Neurol* 1979;5:309-321.
67. Jelic V, Kowalski J. Evidence-based evaluation of diagnostic accuracy of resting EEG in dementia and mild cognitive impairment. *Clin EEG Neurosci* 2009;40:129-142.
68. Liedorp M, van der Flier WM, Hoogervorst EL, Scheltens P, Stam CJ. Associations between patterns of EEG abnormalities and diagnosis in a large memory clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:18-23.
69. Loeches MM, Gil P, Jimenez F, et al. Topographic maps of brain electrical activity in primary degenerative dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Biol Psychiatry* 1991;29:211-23.
70. Saletu B, Paulus E, Grunbergerer J. Correlation maps: on the relation of electroencephalographic slow wave activity to computerized tomography and psychopathometric measurements in dementia. In: Maurer K. *Imaging of brain in psychiatry and related fields*. Berlin: Springer-Verlag; 1993: 263-265.
71. Pucci E, Belardinelli N, Cacchiò G, Signorino M, Angeleri F. EEG power spectrum differences in early and late onset forms of Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 1999;110:621-631.
72. Dierks T, Perisic I, Frölich L, Ihl R, Maurer K. Topography of the qEEG in dementia of Alzheimer type: relation to severity of dementia. *Psychiatry Res* 1991;40:181-194.
73. Leuchter AF, Cook IA, Newton TF, et al. Regional differences in brain electrical activity in dementia: use of spectral power and spectral ratio measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;87:385-393.
74. Anderer P, Saletu B, Klöppel B, Semlitsch HV, Werner H. Discrimination between demented patients and normals based on topographic EEG slow wave activity: comparison between z statistics, discriminant analysis and artificial neural network classifiers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:108-117.
75. Nielsen T, Montplaisir J, Lassonde M. Decreased interhemispheric EEG coherence during sleep in agenesis of the corpus callosum. *Eur Neurol* 1993;33:173-176.
76. Leuchter AF, Spar JE, Walter DO, Weiner H. Electroencephalographic spectra and coherence in the diagnosis of Alzheimer's-type and multi-infarct dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:993-998.

77. Fonseca LC. Demência: eletroencefalograma e eletroencefalograma quantitativo. Projeto diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2008.
78. Miyauchi T, Hagimoto H, Ishii M, et al. Quantitative EEG in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurol Scand* 1994;89:56-64.
79. Dierks T, Frolich L, Ihl R, Maurer K. Correlation between cognitive brain function and electrical brain activity in dementia of Alzheimer type. *J Neural Transm Gen Sect* 1995;99:55-62.
80. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991;349:704-706.
81. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995;375:754-760.
82. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269:973-977.
83. Wattamwar PR, Mathuranath PS. An overview of biomarkers in Alzheimer's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2010;13(Suppl 2):S116-S123.
84. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2005;115:1449-1457.
85. Saunders AM, Strittmatter WJ, Shemchel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467-1472.
86. Strittmatter WJ, Saunders AM, Shemchel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1977-1981.
87. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadochnik AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008;178:548-556.
88. Andrade FM, Larrandaburu M, Callegari-Jacques SM, Gastaldo G, Hutz MH. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipids and Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:529-537.
89. Schwanke CH, da Cruz IB, Leal NE, Scheibe R, Moriguchi Y, Moriguchi EH. Analysis of association between APOE polymorphism and cardiovascular risk factors in an elderly population with longevity. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:561-579.
90. Fernandez LL, Scheibe RM. Is MTHFR polymorphism a risk factor for Alzheimer disease like APOE? *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:1-6.
91. Souza DR, de Godoy MR, Hotta J, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism in late-onset Alzheimer's disease and vascular dementia in Brazilians. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:919-923.
92. Bahia VS, Kok F, Marie SN, Shinjo SO, Caramelli P, Nitri R. Polymorphisms of APOE and LRP genes in Brazilian individuals with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:61-65.
93. Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med* 2008;10:231-239.
94. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007;39:17-23.
95. Rogaeva E, Ming Y, Lee JH, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 2007;39:168-177.
96. Lee JH, Cheng R, Schupf N, et al. The association between genetic variants in SORL1 and Alzheimer disease in an urban multiethnic community-based cohort. *Arch Neurol* 2007;64:501-506.
97. Butler AW, Ng NY, Hamshere ML, et al. Meta-analysis of linkage studies for Alzheimer's disease—a web resource. *Neurobiol Aging* 2009;30:1037-1047.
98. Wollmer MA. Cholesterol-related genes in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:762-773.
99. Eschweiler GW, Leyhe T, Klöppel S, Hüll M. New developments in the diagnosis of dementia. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:677-683.
100. Ashida S, Koehly LM, Roberts JS, et al. Disclosing the disclosure: factors associated with communicating the results of genetic susceptibility testing for Alzheimer disease. *J Health Commun* 2009;14:768-784.
101. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetic of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23:213-227.
102. Taner NE. Genetics of Alzheimer disease: a centennial review. *Neurol Clin* 2007;25:611-667.
103. Ashida S, Koehly LM, Roberts JS, et al. The role of disease preceptors and results sharing in psychological adaptation after genetic susceptibility testing: the REVEAL Study. *Eur J Hum Genet* 2010;18:1296-1301.
104. Williamson J, Goldman J, Marder KS. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Neurologist* 2009;15:80-86.
105. Chung WW, Chen CA, Cupples LA, et al. A new scale measuring psychological impact of genetic susceptibility testing for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:50-56.