

# Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico\*

## *Alzheimer's disease: an epidemiology and diagnosis review*

Ivan Aprahamian<sup>1,2</sup>, José Eduardo Martinelli<sup>3,4</sup>, Mônica Sanches Yassuda<sup>5,6</sup>

\*Recebido da Divisão de Gerontologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM – UNICAMP), Campinas, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A doença de Alzheimer é um problema de saúde pública em razão do envelhecimento populacional. Há diversos fatores de risco e proteção para a doença de Alzheimer com estudos recentes relevantes. A etapa principal do diagnóstico dessa forma de demência é o exame clínico associado a testes de rastreio cognitivo. Apesar disso, aproximadamente 50% dos clínicos não fazem diagnóstico de demência em estágio inicial. Esta revisão narrativa abrangente pretende atualizar a epidemiologia, fatores de risco e proteção para a doença e como fazer seu diagnóstico.

**CONTEÚDO:** Foram revisadas as informações mais relevantes na epidemiologia e diagnóstico da doença de Alzheimer presentes em consensos e estudos originais encontrados nos bancos de dados da PubMed e LILACS.

**CONCLUSÃO:** O diagnóstico clínico ainda é o ponto chave para o diagnóstico dessa forma de demência, excluindo seus diagnósticos diferenciais. Testes de rastreio cognitivo como o Mini-Exame do Estado Mental e o Teste do desenho do relógio são muito importantes para o diagnóstico de pacientes em estado inicial.

**Descritores:** diagnóstico, doença de Alzheimer, epidemiologia.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Alzheimer's disease is a public health problem because of population ageing. There are many risk and protective factors for Alzheimer's disease with important recent studies. The main issue of the diagnosis of this kind of dementia is the clinical examination with cognitive screening tests. Although almost 50% of clinicians miss the diagnosis of dementia in its initial stage. This broad narrative review objective is to up-to-date epidemiology, risk and protective factors for the disease and how to diagnose it.

**CONTENTS:** We review the most relevant information in epidemiology and diagnosis of Alzheimer's disease based on guidelines and original studies found on PubMed and LILACS databases.

**CONCLUSION:** Clinical diagnosis is the key stone for the diagnosis of this form of dementia, excluding the differential diagnosis. Screening tests like the Mini-Mental State and the Clock Drawing test are very important to diagnose initial stage patients.

**Keywords:** Alzheimer's disease, diagnosis, epidemiology.

### INTRODUÇÃO

A pirâmide etária no Brasil vem sofrendo mudanças notáveis nas últimas décadas. A população acima dos 60 anos cresce a cada ano, chegando aos dias atuais a aproximadamente 15 milhões de pessoas e com projeção para 15% da população brasileira no ano de 2020<sup>1</sup>. Juntamente com o envelhecimento populacional, aumenta a prevalência de doenças intimamente relacionadas à senescência como as coronariopatias, as neoplasias, a osteoporose e as demências. As síndromes demenciais são morbidades geralmente degenerativas e progressivas que implicam grandes transtornos mental, físico e psicológico. A demência é uma síndrome adquirida com declínio de memória juntamente com outro déficit em domínio cognitivo como linguagem, visuoespacial ou executivo, suficiente para interferir socialmente com o indivíduo<sup>2</sup>. A demência ocasiona um grande sofrimento para os pacientes, produzindo incapacidade e dependência, e para familiares, gerando ansiedade, depressão e grande tempo gasto com cuidados<sup>3-9</sup>.

1. Médico Assistente da Unidade de Primeiro Atendimento do Hospital Israelita Albert Einstein
2. Mestre em Gerontologia da FCM - UNICAMP
3. Doutorando em Gerontologia da FCM - UNICAMP
4. Professor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Jundiaí
5. Professora Colaboradora da Pós-Graduação em Gerontologia da FCM - UNICAMP
6. Professora Assistente de Gerontologia da Faculdade de Artes, Ciências, e Humanidades da Universidade de São Paulo - USP

Apresentado em 07 de julho de 2008

Aceito para publicação em 05 de agosto de 2008

Endereço para correspondência:

Dr. Ivan Aprahamian

Av. Dr. Pedro Soares de Camargo, 198/122

13208-080 Jundiaí, SP.

E-mail: ivan.aprahamian@terra.com.br

## EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Diversas condições podem causar síndrome demencial, (aqui tratada simplesmente por demência) sendo a doença de Alzheimer (DA) e a isquemia cerebrovascular (demência vascular) as duas causas mais importantes<sup>10</sup>. Apesar de algumas demências serem reversíveis, como as ocasionadas por hipotireoidismo ou deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, não mais de 1,5% dos casos leves a moderados podem ser revertidos<sup>11</sup>. Nos países desenvolvidos, a prevalência da doença é aproximadamente 1,5% em torno dos 65 anos até alcançar 30%, em média, ao redor dos 80 anos<sup>12</sup>. Nos Estados Unidos, 3% a 11% das pessoas com 65 anos ou mais e 25% a 47% daquelas com mais de 85 anos têm demência<sup>13-18</sup>. Ainda neste país, em 1997, a prevalência da doença de Alzheimer atingiu 2,3 milhões de pessoas, passando para 4,5 milhões em 2000<sup>19</sup>, com um gasto anual aproximando-se de 100 bilhões de dólares, ocasionando alto impacto social<sup>4,15</sup>.

No Brasil, a estatística é muito semelhante à mundial. Em estudo populacional realizado em Catanduva, município com 100 mil habitantes, no Estado de São Paulo, 25% dos idosos foram avaliados, encontrando prevalência de demência semelhante à literatura<sup>20</sup>. Herrera e col. observaram prevalência de 7,1% de casos de demência (118 habitantes) em uma população de 1.656 indivíduos com idade igual ou maior que 65 anos<sup>21</sup>. A taxa de incidência anual foi de 7,7 casos por 100.000 habitantes<sup>22</sup>. Os estudos brasileiros apresentam prevalência e incidência próximas aos estudos estrangeiros<sup>23</sup>. A etiologia mais freqüente da síndrome demencial foi a DA. Em Catanduva, 55,1% dos casos de demência receberam este diagnóstico<sup>21</sup>.

A prevalência da demência aumenta progressivamente com o envelhecimento, sendo a idade o maior fator de risco para a doença. A partir dos 65 anos, sua prevalência dobra a cada cinco anos. Entre 60 e 64 anos apresenta prevalência de 0,7%, passando por 5,6% entre 70 e 79 anos, e chegando a 38,6% nos nonagenários<sup>24</sup>. A incidência parece não diminuir mesmo na faixa etária dos muito idosos, acima dos 95 anos<sup>25,26</sup>. O envelhecimento cerebral está associado a uma diminuição de agrupamentos neuronais de áreas do córtex e subcórtex, contribuindo para os sintomas da demência<sup>27</sup>.

Alterações genéticas também podem ser responsáveis por aumentar o risco da demência de Alzheimer, mesmo que em menor incidência<sup>28,29</sup>. As mutações do gene da proteína precursora do amilóide (cromossomo 21), dos genes das pré-senilinas 1 e 2 (cromossomos 14 e 1, respectivamente), assim como o polimorfismo da apolipoproteína E (cromossomo 19) são exemplos de alterações genéticas que podem aumentar o risco para DA.

A apolipoproteína E, codificada no cromossomo 19, participa do transporte de colesterol para os neurônios contribuindo para a manutenção de membranas e mielina. Há três alelos da proteína sendo o  $\epsilon 4$ , presente em 15% da população, muito elevado nos portadores de Alzheimer<sup>30,31</sup>. O alelo  $\epsilon 4$  produz uma apoproteína E menos eficaz e contribui com aumento da freqüência de placas neuríticas e deficiência colinérgica<sup>32</sup>. A importância do alelo  $\epsilon 4$  varia

dependendo do grupo étnico em questão<sup>30,31</sup>.

A importância da influência genética na expressão fisiopatológica e fenotípica da doença de Alzheimer podem ser identificadas em outros exemplos, além das mutações genéticas e polimorfismos. A história familiar é um fator de risco para a demência. Gêmeos idênticos apresentam concordância para Alzheimer de 40% aproximadamente segundo a literatura<sup>32</sup>. E ainda, na síndrome de Down, seus portadores apresentam expressão elevada do gene da proteína precursora do amilóide localizado no cromossomo 21<sup>33</sup>.

Existem outros fatores associados ao maior risco para demência de Alzheimer, apesar de sua evidência na literatura ainda ser questionável. Podem-se citar o trauma cranioencefálico, o sexo feminino, a etnia caucasiana, o alumínio e a aterosclerose<sup>34</sup>.

Assim como os fatores de risco para a doença existem fatores protetores. A escolaridade é identificada em inúmeros estudos provavelmente pelo conseqüente aumento da densidade sináptica de regiões corticais e pela maior capacidade de compensação de deficiências intelectuais dos indivíduos com maior escolaridade<sup>27</sup>. Os sujeitos com alta escolaridade apresentam melhor rendimento em testes neuropsicométricos mais simples como o Mini-Exame do Estado Mental<sup>35</sup>. No estudo realizado em Catanduva<sup>20</sup>, observou-se relação inversamente proporcional entre a prevalência de demência e a escolaridade. Nos indivíduos com oito anos ou mais de escolaridade a prevalência foi de 3,5%, enquanto que nos analfabetos foi de 12,2%<sup>36</sup>.

Diversas substâncias potencialmente protetoras contra a doença de Alzheimer, como anti-inflamatórios, hormônios, estatinas e antioxidantes, foram avaliadas em estudos observacionais e prospectivos.

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINES) podem ter associação com maior proteção contra a doença de Alzheimer segundo estudos observacionais<sup>36-39</sup>. Em metanálise foi demonstrada pequena, mas significativa proteção contra a demência em usuários crônicos destes fármacos<sup>40</sup>. A relação pode advir da observação de inúmeras substâncias pró-inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da doença e diretamente presentes em placas neuríticas; e, emaranhados neurofibrilares, assim como pela ação direta de certos anti-inflamatórios sobre a clivagem de proteína precursora do amilóide. Recente análise de 3.229 pacientes do *Cardiovascular Health Cognitive Study*, usuários de AINES sem demência, demonstrou menor risco para DA nos pacientes portadores APOE  $\epsilon 4$ <sup>39</sup>.

O estrogênio pode ter efeito neurotrófico e aumentar a síntese de acetilcolina através do aumento da colinoacetiltransferase<sup>27</sup>. Apesar de estudos retrospectivos demonstrarem benefício sintomático ou redução de risco de DA em mulheres após a menopausa, em uso de estrógenos, trabalhos prospectivos e aleatórios não comprovaram alteração cognitiva ou quaisquer outros benefícios<sup>41-44</sup>. Uma metanálise concluiu que o uso de estrogênios não é indicado para melhora cognitiva em mulheres com DA<sup>45</sup>. Dados do *Women's Health Initiative Memory Study* mostraram aumento significativo e risco para demência após quatro anos de seguimento de pacientes em uso de terapia de reposição

hormonal<sup>46</sup>. Em recente estudo, não foi observada relação entre uso de estrógeno e DA<sup>47</sup>.

A vitamina E, um antioxidante, fornecida em alta dose em estudo aleatório, placebo-controlado, envolvendo pacientes com DA moderada, demonstrou melhora clínica e menor institucionalização<sup>48</sup>. Uma metanálise encontrou maior mortalidade entre usuários de vitamina E em altas doses<sup>49</sup>. As estatinas são fármacos promissores incluídos no tratamento da DA. Estudos epidemiológicos demonstraram efeito protetor contra demência e, em especial, DA<sup>50-52</sup>. Recente estudo demonstrou que em necropsia realizada em 110 pacientes normais, que utilizaram regularmente o fármaco, apresentaram menos placas amilóides do que os não usuários<sup>53</sup>. Ainda é precoce afirmar seu real benefício terapêutico ou até mesmo na prevenção da DA.

## DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

O diagnóstico da DA é feito fundamentalmente através de critérios clínicos preestabelecidos juntamente com a exclusão de outras possíveis causas para a demência<sup>10,54-57</sup>. A exclusão de outras causas é feita através de um conjunto composto pelo exame clínico, por exames laboratoriais e pela neuroimagem cerebral<sup>10,55,57</sup>. No exame clínico deve-se abordar a história prévia do paciente como doenças preexistentes, traumas, cirurgias, uso de álcool ou outras substâncias, uso de medicações, exposições ambientais a tóxicos, entre outros fatores que podem ocasionar prejuízo cognitivo e até mesmo a síndrome demencial propriamente dita<sup>54</sup>. A história deve contar com a presença de um familiar ou cuidador para auxiliar nas informações obtidas através do paciente<sup>54</sup>. O exame físico visa identificar déficits neurológicos focais, como paresias e parestesias, sinais de hidrocefalia, como alteração de marcha e incontinência urinária, alterações na motricidade, lentificação e tremores, sugestivos de parkinsonismo, sinais de hipotireoidismo, entre outras alterações consistentes com os diagnósticos diferenciais mais comuns com a demência do tipo Alzheimer<sup>56</sup>. Dentre os diagnósticos diferenciais destaca-se a depressão grave encontrada em até 12% dos pacientes com demência<sup>58</sup>, a deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, comum entre idosos<sup>59</sup> e o hipotireoidismo<sup>60</sup>.

A avaliação cognitiva desde o rastreio de demência até testes neuropsicológicos específicos é recomendada em Consenso<sup>57</sup>. Os testes de rastreio cognitivo como o Mini-Exame do Estado Mental<sup>61</sup>, o teste do Desenho do Relógio<sup>62</sup>, o teste de Fluência Verbal para categorias<sup>63</sup> e a Escala de Demência de Blessed<sup>64</sup> são exemplos de testes utilizados para a avaliação inicial de pacientes com suspeita de comprometimento cognitivo<sup>56</sup>. Além de testes mais simples como os mencionados para triagem inicial e avaliação mais breve, há exames neuropsicométricos mais abrangentes como o *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)*<sup>65,66</sup>, a *Mattis Dementia Rating Scale*<sup>67</sup> e o CAM-DEX<sup>68</sup>, traduzido para o português<sup>69</sup>.

Os critérios preestabelecidos mais utilizados no diagnóstico de Alzheimer são o do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais da Associação de Psiquiatria Ame-

ricana versões III-R e IV (Quadro 1)<sup>2,70</sup> e os critérios propostos pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)* em conjunto com o *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)*, (Quadro 2)<sup>10,55,71</sup>. Ambos DSM III-R e IV são equivalentes para utilização no diagnóstico de demência<sup>55</sup>. Segundo o consenso brasileiro de diagnóstico de DA no Brasil, os critérios diagnósticos do NINCDS-ADRDA foram citados em 71% dos estudos brasileiros até 2003, seguidos pelos critérios do DSM-III-R e DSM-IV utilizados em, respectivamente, 21% e 29% dos artigos<sup>10</sup>. Os critérios da Organização Mundial de Saúde (CID-10)<sup>72</sup> foram citados em 17% dos artigos e aparecendo, com uma citação cada, os critérios do CAMDEX e um trabalho que utilizou como critério o “diagnóstico clínico” sem definições padronizadas específicas<sup>10</sup>. Os critérios NINCDS-ADRDA são recomendados especialmente para o diagnóstico de DA<sup>10,55</sup>.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para demência de Alzheimer do manual de diagnóstico e estatística das doenças mentais

- |  |
|--|
| <p>A Desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos manifestados tanto por (1) quanto por (2):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comprometimento da memória (capacidade prejudicada de aprender novas informações ou recordar informações anteriormente aprendidas)</li> <li>2. Uma (ou mais) das seguintes perturbações cognitivas: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Afasia (perturbação da linguagem);</li> <li>b) Apraxia (capacidade prejudicada de executar atividades motoras, apesar de um funcionamento motor intacto);</li> <li>c) Agnosia (incapacidade de reconhecer ou identificar objetos, apesar de um funcionamento sensorial intacto);</li> <li>d) Perturbação do funcionamento executivo (isto é, planejamento, organização, seqüenciamento, abstração).</li> </ol> </li> </ol> <p>B Os déficits cognitivos nos Critérios A1 e A2 causam, cada qual, prejuízo significativo no funcionamento social ou ocupacional e representam um declínio significativo em relação a um nível anteriormente superior de funcionamento.</p> <p>C O curso caracteriza-se por um início gradual e um declínio cognitivo contínuo.</p> <p>D Os déficits cognitivos nos Critérios A1 e A2 não se devem a quaisquer dos seguintes fatores:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Outras condições do sistema nervoso central que causam déficits progressivos na memória e cognição (por ex., doença cerebrovascular, doença de Parkinson, doença de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal, tumor cerebral);</li> <li>2. Condições sistêmicas que comprovadamente causam demência (por ex., hipotireoidismo, deficiência de vitamina B<sub>12</sub> ou ácido fólico, deficiência de niacina, hipercalemia, neurosífilis, infecção com vírus da imunodeficiência humana (HIV));</li> <li>3. condições induzidas por substâncias.</li> </ol> <p>E Os déficits não ocorrem exclusivamente durante o curso de um <i>delirium</i></p> <p>F A perturbação não é mais bem explicada por um outro transtorno do eixo I (por ex., transtorno depressivo maior, esquizofrenia).</p> |
|--|

Associação de Psiquiatria Americana versão IV (American Psychiatric Association, 1994)

## Quadro 2 - Critérios diagnósticos para demência de Alzheimer

Demência de Alzheimer provável
I. Critérios
1. Demência estabelecida por exame clínico:
a. Documentado pelo Mini-Exame do Estado Mental ou similar;
b. Confirmado por avaliação neuropsicológica.
2. Déficit em duas ou mais áreas da cognição.
3. Piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas.
4. Sem distúrbio da consciência.
5. Início entre 40 e 90 anos de idade.
6. Ausência de doenças sistemáticas ou cerebrais que poderiam provocar déficit progressivo da memória e cognição.
II. Dados de Suporte
1. Deterioração progressiva de funções cognitivas específicas como linguagem, habilidades motoras e perceptuais;
2. Atividades de vida diária comprometida;
3. História familiar de desordem semelhante;
4. Análise de LCR normal, alterações não-específicas no EEG e evidência de atrofia cerebral na tomografia computadorizada.
III. Compatível com:
1. Ocorrência de platôs no curso da doença;
2. Sintomas associados como alteração do comportamento, distúrbio do sono e perda de peso;
3. Outras anormalidades neurológicas em alguns como sinais motores (hipertonia, mioclonias, alteração da marcha na fase avançada da doença);
4. Crises convulsivas na fase avançada da doença;
5. Tomografia computadorizada normal para a idade.
IV. Quadros que tornam o diagnóstico improvável
1. Início súbito, apoplético;
2. Sinais neurológicos focais;
3. Distúrbio de marcha ou crises convulsivas no início ou precocemente no curso da doença.
Demência de Alzheimer possível
V. Critérios

*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)*<sup>71</sup>.

Com relação aos exames laboratoriais, o último consenso americano sobre diagnóstico de demência recomenda apenas os exames de dosagem de hormônio tireo-estimulante (TSH) e nível sérico de vitamina B<sub>12</sub><sup>55</sup>. Segundo o Consenso Brasileiro, se deveria solicitar um hemograma completo, concentrações séricas de uréia, creatinina, tiroxina (T<sub>4</sub>) livre, hormônio tireo-estimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (transaminases e gama-GT), vitamina B<sub>12</sub> e cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>10</sup>. Justifica-se o maior número de exames laboratoriais em razão de diferente perfil populacional se comparado à população americana<sup>10</sup>.

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) através de níveis de A $\beta$ 42 e proteína tau, por exemplo, não deve ser realizada como rotina, estando indicada nas seguintes situações: demência de início pré-senil (antes dos 65 anos), apresentação ou curso clínico atípicos, hidrocefalia comunicante, e ainda qualquer evidência ou suspeita de doença inflamatória ou infecciosa do sistema nervoso central

(SNC)<sup>10</sup>. No entanto, recente metanálise demonstra que baixos níveis de A $\beta$ 42 e altos de proteína tau total parecem auxiliar na predileção da conversão de pacientes com comprometimento cognitivo leve para DA<sup>73</sup>.

Os exames de neuroimagem, como a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio, são necessários primordialmente para afastar outras causas de demência ou lesões estruturais não detectáveis<sup>10,55</sup>. Uma lesão estrutural pode estar presente em 5% dos pacientes sem exame clínico de demência<sup>74</sup>. Pode-se utilizar tanto a tomografia computadorizada como a ressonância magnética de crânio dependendo de custo, do protocolo de determinado serviço médico ou de suas eventuais contra-indicações para um exame ou outro<sup>10</sup>.

Nas fases iniciais da DA tendo a amnésia como manifestação mais importante, a RM de alta resolução pode mostrar atrofia hipocampal, principalmente do córtex entorrinal, onde se têm observado as alterações neuropatológicas mais precoces da doença<sup>75-77</sup>. Na diferenciação entre idosos normais e idosos com diagnóstico clínico de demência, segundo os critérios do NINCDS-ADRDA, utilizando a medida de atrofia temporal em tomografia e ressonância de crânio, obteve-se variação entre 77% e 92% para sensibilidade e de 49 a 95% para especificidade<sup>78-82</sup>. Outras técnicas com valor para o diagnóstico que ainda não são aplicadas rotineiramente incluem a espectroscopia por RM e a técnica de subtração de imagens<sup>10</sup>. Os estudos metabólicos por meio de RM com espectroscopia de hidrogênio têm mostrado diminuição da concentração de N-acetilaspártato e aumento da concentração de mioinositol na formação hipocampal<sup>83,84</sup>. A relação NAA/MI é robusta na diferenciação entre casos de possível DA e indivíduos controles pareados por idade, com valor preditivo (VP) positivo de 74% e VP negativo de 80% na discriminação entre DA e outras demências<sup>85,86</sup>. Os pacientes com outras demências apresentam níveis significativamente reduzidos de NAA, porém com níveis normais de MI<sup>87</sup>. A técnica de registro e subtração de imagens seriadas utilizadas no acompanhamento longitudinal de sujeitos em risco de desenvolver DA ou com suspeita de DA incipiente, consiste em subtrair a imagem mais recente da imagem prévia, a fim de avaliar as taxas anuais de atrofia do cérebro e das regiões temporais mediais<sup>88</sup>.

A maioria dos estudos de *Positron Emission Tomography* (PET) e *Single-Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) em pacientes com DA mostram redução bilateral e freqüentemente assimétrica do fluxo sanguíneo e do metabolismo em regiões temporais ou têmporo-parietais<sup>10</sup>. Estas alterações podem estar ausentes nas fases iniciais da doença e não são específicas de DA podendo ocorrer na demência vascular e na doença de Parkinson<sup>89</sup>. O PET e o SPECT podem diferenciar sujeitos idosos normais (ou com comprometimento cognitivo leve) de pacientes com DA incipiente<sup>10</sup>. Pacientes com DA apresentam hipoperfusão amígdalo-hipocampal<sup>90</sup>. Tanto o SPECT quanto o PET não são recomendados para uso rotineiro segundo os Consensos Americano e Brasileiro, no entanto podem facilitar o diagnóstico precoce e aumentar sua acurácia<sup>10,55</sup>.

O diagnóstico de DA provável, baseado apenas em critérios clínicos (conforme o NINCDS-ADRDA), confere uma probabilidade de 84% para o diagnóstico patológico, podendo esta probabilidade subir para 92% se o SPECT cerebral for positivo (ou cair para 70% se este exame for negativo)<sup>91</sup>. Em estudo prospectivo com especificidade estabelecida em 89%, a sensibilidade foi de 43% para o diagnóstico de DA utilizando o SPECT<sup>92</sup>. O método de análise quantitativa demonstra melhora da sensibilidade (de 77% para 86%) e da especificidade (de 90% para 94%) do exame<sup>93</sup>.

O PET possui boa correlação entre examinadores<sup>94</sup>, apresentando sensibilidade de 93% e especificidade de 63%<sup>95</sup>. Numa comparação entre exames, a acurácia diagnóstica do SPECT foi de 62,9% para pacientes com MEEM maior que 20 pontos e 81,2% para MEEM menor que 20, enquanto o PET conseguiu 87,2% de acurácia para MEEM maior que 20% a 100% naqueles com menos de 20 pontos<sup>96</sup>. O PET demonstra superioridade frente a medidas de atrofia hipocampal pela RNM, uma vez que as alterações do metabolismo cerebral da glicose antecedem as alterações de memória subseqüentes às alterações do hipocampo<sup>97</sup>. Em recente estudo, o exame apresentou sensibilidade maior que a avaliação clínica inicialmente, 76% *versus* 84%, em seguimento de até cinco anos e contando com diagnóstico patológico em alguns casos<sup>98</sup>.

O eletroencefalograma (EEG) de rotina e o EEG quantitativo têm uso estabelecido como auxiliar na avaliação de demências e encefalopatias, especialmente quando o diagnóstico permanece aberto após as avaliações clínicas iniciais<sup>10</sup>.

Um retardo na latência do potencial evocado (P300) é considerado o parâmetro mais sensível para o diagnóstico eletrofisiológico de alterações cognitivas e demência; entretanto, a grande variação interindividual (cerca de 50 milissegundos) limita sua confiabilidade nas fases iniciais da DA podendo ocorrer também na depressão, esquizofrenia e em outras demências, sendo assim recomendado somente para pesquisa clínica<sup>10</sup>.

Numa coorte de pacientes com demência, confirmados através de exame anatomopatológico, o uso da apolipoproteína E4 (APOE4) aumentou discretamente (4%) o valor preditivo positivo para o diagnóstico de DA<sup>98</sup>. A presença de um alelo para APOE4 conferiu sensibilidade de 65% para o diagnóstico de DA de forma isolada<sup>98</sup>. A presença da homozigose para APOE4 confere maior risco para o desenvolvimento de comprometimento cognitivo leve e DA<sup>99,100</sup>. Segundo recente estudo com 100 pacientes, o fenótipo amnésico da DA parece ser promovido pela APOE4, ao contrário da forma não amnésica<sup>100</sup>.

Há crescente interesse na aplicação da pesquisa de neurofilamentos relacionadas à DA no líquido cefalorraquidiano (LCR)<sup>102</sup>. A utilização da pesquisa do  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> no LCR para o diagnóstico de DA apresenta sensibilidade variando entre 78% e 92% e especificidades entre 81% e 83%<sup>103-105</sup>. Schoonenboom e col. demonstraram a utilidade da pesquisa de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> e proteína tau no diagnóstico de DA precoce (antes de 65 anos)<sup>106</sup>. A baixa concentração de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> e alta de proteína tau permitiram

diferenciar pacientes com DA e demência fronto-temporal (DFT) com sensibilidade de 72% e especificidade de 93%<sup>106</sup>. Ainda, a análise conjunta da  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> e da proteína tau com neurofilamentos de cadeia leve permitem aumentar a sensibilidade para 83% e a especificidade para 100% na diferenciação entre DFT e DA precoce<sup>107</sup>. Huey e col. avaliaram as concentrações de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> e proteína tau em 20 pacientes com DA leve e moderada ao longo de quatro anos<sup>108</sup>. Os níveis de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> permaneceram progressivamente baixos enquanto que os de proteína tau permaneceram estáveis<sup>108</sup>. No estudo de Stefani e col. não foi encontrada relação entre os níveis de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> e a progressão clínica da DA<sup>109</sup>. As concentrações de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> foram menores em pacientes com APOE4<sup>108</sup>. A proteína tau, isoladamente, também foi útil no diagnóstico diferencial entre pacientes com DA e outras demências, além de controles normais, com sensibilidade de 85% e especificidade de 75%<sup>110</sup>.

Recentemente, Nielsen e col. avaliaram a presença de neuroserpina (da superfamília de inibidores de protease derivados da serina) em 258 pacientes com DA comparados com portadores de demência por corpúsculos de Lewy e controles normais. Foram analisados os níveis séricos e líquóricos de alfa-1-antitripsina e alfa-1-antiquimotripsina (inibidores de proteases da família das serpinas) e líquóricos de neuroserpina,  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> e proteína tau. Pacientes com DA apresentaram altas concentrações no LCR de alfa-1-antiquimotripsina e de neuroserpina comparados com os dois outros grupos. A combinação de baixos níveis de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> com altos de alfa-1-antiquimotripsina e de neuroserpina resultou em sensibilidade de 94,7% e especificidade de 77,8% para o diagnóstico de DA<sup>111</sup>.

## CONCLUSÃO

Diversos exames laboratoriais e variadas formas de neuroimagem estão disponíveis para a investigação das demências, em especial a DA. Exames mais sofisticados como avaliação genética para pesquisa de APOE4 e análise de neurofilamentos presentes no LCR também são disponíveis especialmente para diferenciação da DA de outras demências em grandes centros de pesquisa no Brasil. Contudo, devido ao limitado acesso da população geral a estes exames mais avançados, o maior desafio ainda permanece o diagnóstico precoce destacando-se a importância da investigação clínica, levando em conta fatores epidemiológicos de risco para a doença, assim como conjuntamente o rastreio cognitivo de pacientes sob maior suspeita.

Provas rápidas e de fácil aplicação como o TDR e o MEEM podem contribuir para a identificação de pacientes com declínio cognitivo, a serem encaminhados para investigações mais detalhadas, favorecendo o aproveitamento máximo de recursos humanos e econômicos no sistema de saúde. No entanto, não há exame isolado ou combinado, de forma consensual, para triagem cognitiva com sensibilidade alta o suficiente para rastrear efetivamente os pacientes com quadro muito inicial de demência ou mesmo de comprometimento cognitivo leve.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br). Consultado em julho 2007.
2. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4<sup>th</sup> Ed, Washington, D.C.: American Psychiatry Association, 1994.
3. Brodaty H, Moore CM. The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1997;12:619-627.
4. Ernst RL, Hay JW. The US economic and social costs of Alzheimer's disease revisited. *Am J Public Health*, 1994;84:1261-1264.
5. Dunkin JJ, Anderson-Hanley C. Dementia caregiver burden: a review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology*. 1998;51:(Suppl1):S53-S67.
6. Grafström M, Fratiglioni L, Sandman PO, et al. Health and social consequences for relatives of demented and non-demented elderly. A population-based study. *J Clin Epidemiol*, 1992;45:861-870.
7. Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, et al. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes. *Gerontologist*, 1995;35:771-791.
8. Hoyert DL, Kochanek KD, Murphy SL. Deaths: final data for 1997. *Natl Vital Stat Rep*, 1999;47:1-104.
9. Gold DP, Reis MF, Markiewicz D, et al. When home caregiving ends: a longitudinal study of outcomes for caregivers of relatives with dementia. *J Am Geriatr Soc*, 1995;43:10-16.
10. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3-A):713-727.
11. Boustani M, Peterson B, Hanson L, et al. Screening for dementia. A systematic evidence review. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2002. [www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm).
12. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet*, 2002;360:1759-1766.
13. Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ*, 1994;150:899-913.
14. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA*, 1989;262:2551-2556.
15. Evans DA, Smith LA, Scherr PA, et al. Risk of death from Alzheimer's disease in a community population of older persons. *Am J Epidemiol*, 1991;134:403-412.
16. U.S. Office of Technology Assessment. *Losing a Million Minds: Confronting the Tragedy of AD and Other Dementias*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1987.
17. U.S. General Accounting Office. *Alzheimer's Disease: Estimates of Prevalence in the United States*. Washington, DC: U.S. General Accounting Office, 1998. Publication HEHS 98-16.
18. Patterson CJ, Gauthier S, Bergman H, et al. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ*, 1999;160:(Suppl12):S1-S15.
19. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*, 1998;88:1337-1342.
20. Herrera E Jr, Caramelli P, Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, estado de São Paulo. *Rev Psiq Clin*, 1998;25:70-73.
21. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2002;16:103-108.
22. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E Jr, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2004;18:241-246.
23. Lopes MA, Bottino CM. Prevalence of dementia in several regions of the world: analysis of epidemiologic studies from 1994 to 2000. *Arq Neuropsiquiatr*, 2002;60:61-69.
24. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 1987;76:465-479.
25. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, et al. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*, 1998;147:574-580.
26. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. 1998;51:728-733.
27. Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, et al. Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, 1998;51(Suppl1):S2-S67.
28. Nilsson LG, Adolfsson R, Bäckman L, et al. The influence of APOE status on episodic and semantic memory: data from a population-based study. *Neuropsychology*, 2006;20:645-657.
29. Slooter AJ, Cruts M, Van Broeckhoven C, et al. Apolipoprotein E and longevity: the Rotterdam Study. *J Am Geriatr Soc*, 2001;49:1258-1259.
30. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 1997;278:1349-1356.
31. 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.
32. Nee LE, Eldridge R, Sunderland T, et al. Dementia of the Alzheimer type: clinical and family study of 22 twin pairs. *Neurology*, 1987;37:359-363.
33. Visser PJ, Verhey FR, Ponds RW, et al. Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. *J*

- Am Geriatr Soc, 2000;48:479-484.
34. Green RC, Cupples LA, Go R, et al. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *JAMA*, 2002;287:329-336.
  35. Butler SM, Ashford JW, Snowdon DA. Age, education, and changes in the Mini-Mental State Exam scores of older women: findings from the Nun Study. *J Am Geriatr Soc*, 1996;44:675-681.
  36. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*, 1996;47:425-432.
  37. Zandi PP, Anthony JC, Hayden KM, et al. Reduced incidence of AD with NSAID but not H2 receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology*, 2002;59:880-886.
  38. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 2003;327:128-132.
  39. Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology*, 2004;23:159-169.
  40. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. *J Alzheimers Dis*, 2006;9:(Suppl3):271-276.
  41. Wang PN, Liao SQ, Liu RS, et al. Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology*, 2000;54:2061-2066.
  42. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 2000;54:295-301.
  43. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2000;283:1007-1015.
  44. Thal LJ, Thomas RG, Mulnard R, et al. Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition. *Arch Neurol*, 2003;60:209-212.
  45. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, et al. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002;3:CD003799.
  46. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003;289:2651-2662.
  47. Roberts RO, Cha RH, Knopman DS, et al. Postmenopausal estrogen therapy and Alzheimer disease: overall negative findings. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2006;20:141-146.
  48. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 1997;336:1216-1222.
  49. Miller ER 3<sup>rd</sup>, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 2005;142:37-46.
  50. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet*, 2000;356:1627-1631.
  51. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*, 2000;57:1439-1443.
  52. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol*, 2002;59:223-227.
  53. Li G, Larson EB, Sonnen JA, et al. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology*, 2007;69:878-885.
  54. Bertolucci P. Instrumentos para o Rastreamento das Demências. In: Forlenza OV, Caramelli P. *Neuropsiquiatria Geriátrica*. São Paulo, SP: Atheneu, 2000.
  55. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). 2001;56:1143-1153.
  56. Caramelli P, Areza-Fegyveres R. Doença de Alzheimer. In: Forlenza OV. *Psiquiatria Geriátrica*. São Paulo, SP: Atheneu, 2007.
  57. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*, 2007;14:e1-e26.
  58. Forsell Y, Winblad B. Major depression in a population of demented and nondemented older people: prevalence and correlates. *J Am Geriatr Soc*, 1998;46:27-30.
  59. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc*, 1992;40:1197-1204.
  60. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Jørgensen T, et al. Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:4462-4469.
  61. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res*, 1975;12:189-198.
  62. Critchley M. *The parietal lobes*. New York, NY: Hafner Publishing Company, 1953.
  63. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral gray matter of elderly subjects. *Br J Psychiatr*, 1968;114:797-811.
  64. Brucki SM, Malheiros SM, Okamoto IH, et al. Normative data on the verbal fluency test in the animal category in our milieu. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997;55:56-61.

65. Bertolucci PHF, Okamoto IH, Toniolo Neto JT, et al. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Rev Psiq Clin*. 1998;25:80-83.
66. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, et al. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001;59:532-536.
67. Porto CS, Fichman HC, Caramelli P, et al. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 2003;61:339-345.
68. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, et al. CAMDEX. A standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*, 1986;149:698-709.
69. Bottino CMC, Stoppe A Jr, Scalco AZ, et al. Validade e Confiabilidade da Versão brasileira do CAMDEX. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001;59:20.
70. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3<sup>rd</sup> Ed, Washington, D.C. American Psychiatric Association, 1987.
71. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. 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*, 1984;34:939-944.
72. World Health Organization (WHO). *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization, 1993.
73. Diniz BS, Pinto JA Jr, Forlenza OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and beta-amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *World J Biol Psychiatry*, 2007;13:1-11.
74. Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's practice parameters. *Neurology*, 1997;49:925-935.
75. Juottonen K, Lehtovirta M, Helisalmi S, et al. Major decrease in the volume of the entorhinal cortex in patients with Alzheimer's disease carrying the apolipoprotein E epsilon4 allele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998;65:322-327.
76. Wahlund LO, Julin P, Lannfelt L. et al. Inheritance of the ApoE epsilon4 allele increases the rate of brain atrophy in dementia patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999;10:262-268.
77. Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, et al. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr*, 2002;14:59-72.
78. Mattman A, Feldman H, Forster B, et al. Regional Hm-PAO SPECT and CT measurements in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci*, 1997;24:22-28.
79. Laakso MP, Soininen 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.
80. Pucci E, Belardinelli N, Regnicolo L, et al. Hippocampus and parahippocampal gyrus linear measurements based on magnetic resonance in Alzheimer's disease. *Eur Neurol*, 1998;39:16-25.
81. 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.
82. O'Brien JT, Desmond P, Ames D, et al. Temporal lobe magnetic resonance imaging can differentiate Alzheimer's disease from normal ageing, depression, vascular dementia and other causes of cognitive impairment. *Psychol Med*, 1997;27:1267-1275.
83. Doraiswamy PM, Charles HC, Krishnan KR. Prediction of cognitive decline in early Alzheimer's disease. *Lancet*, 1998;352:1678.
84. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, et al. Alzheimer's disease and magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001;59:865-870.
85. Rose SE, de Zubicaray 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.
86. Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology*. 2001;56:592-598.
87. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, et al. Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology*, 1995;195:65-72.
88. Fox NC, Warrington EK, Rossor MN. Serial magnetic resonance imaging of cerebral atrophy in preclinical Alzheimer's disease. *Lancet*, 1999;353:2125.
89. Holman BL, Johnson KA, Gerada B, et al. The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: a prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med*, 1992;33:181-185.
90. Johnson KA, Jones K, Holman BL, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*, 1998;50:1563-1571.
91. Jagust W, Reed B, Mungas D, et al. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology*, 2007;69:871-877.
92. Van Gool WA, Walstra GJ, Teunisse S, et al. Diagnosing Alzheimer's disease in elderly, mildly demented patients: the impact of routine single photon emission computed tomography. *J Neurol*, 1995;242:401-405.
93. Bartenstein P, Minoshima S, Hirsch C, et al. Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT. *J Nucl Med*, 1997;38:1095-1101.
94. Hoffman JM, Hanson MW, Welsh KA, et al. Interpretation variability of 18FDG-positron emission tomog-



- raphy studies in dementia. *Invest Radiol*, 1996;31:316-322.
95. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, et al. FDG-PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med*, 2000;41:1920-1928.
  96. Mielke R, Heiss WD. Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neural Transm*, 1998;53:(Suppl):237-250.
  97. Reiman EM, Uecker A, Caselli RJ, et al. Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1998;44:288-291.
  98. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 1998;338:506-511.
  99. Devanand DP, Pelton GH, Zamora D, et al. Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2005;62:975-980.
  100. Caselli RJ, Reiman EM, Locke DE, et al. Cognitive domain decline in healthy apolipoprotein E epsilon4 homozygotes before the diagnosis of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64:1306-11.
  101. van der Flier WM, Schoonenboom SN, Pijnenburg YA, et al. The effect of APOE genotype on clinical phenotype in Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67:526-527.
  102. Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA*, 2003;289:2094-2103.
  103. Galasko D, Chang L, Motter R, et al. High cerebrospinal fluid tau and low amyloid beta42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol*. 1998;55:937-945.
  104. Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1-42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. *Arch Neurol*, 1999;56:673-680.
  105. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology*, 1999;52:1555-1562.
  106. Schoonenboom NS, Pijnenburg YA, Mulder C, et al. Amyloid beta(1-42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease. *Neurology*, 2004;62:1580-1584.
  107. de Jong D, Jansen RW, Pijnenburg YA, et al. CSF neurofilament proteins in the differential diagnosis of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007;78:936-938.
  108. Huey ED, Mirza N, Putnam KT, et al. Stability of CSF beta-amyloid(1-42) and tau levels by APOE genotype in Alzheimer patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006;22:48-53.
  109. Stefani A, Martorana A, Bernardini S, et al. CSF markers in Alzheimer disease patients are not related to the different degree of cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2006;251:124-128.
  110. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry*, 2004;61:95-102.
  111. Neilsen HM, Minthon L, Londos E, et al. Plasma and CSF serpins in Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 2007;69:1569-1579.