

ELETRENEFALOGRAMA DIGITAL COM MAPEAMENTO EM DEMÊNCIA DE ALZHEIMER E DOENÇA DE PARKINSON

ESTUDO PROSPECTIVO CONTROLADO

MARCOS C. SANDMANN*, EDSON R. PIANA**, DANIEL S. SOUSA***,
PAULO R.M. DE BITTENCOURT****

RESUMO - Com o intuito de estudar a atividade eletrencefalográfica em vigília da demência senil de tipo Alzheimer (DA) e da doença de Parkinson (DP) foi iniciado estudo prospectivo e controlado. Foram comparados 6 pacientes com DA e 11 pacientes com DP, com um grupo controle composto por 12 pacientes com depressão maior crônica leve a moderada (DSM-III-R, 1987). Nos três grupos, através de análise espectral, foi obtida a mediana da frequência da energia da atividade dominante posterior. O grupo controle apresentou atividade posterior com frequência de $8,79 \pm 0,52$ (m \pm dp). No grupo com DA este valor foi $6,65 \pm 0,80$ (m \pm dp) e no grupo com DP $7,69 \pm 1,39$ (m \pm dp). A hipótese experimental de que pacientes com DA e DP diferem dos controles em relação à atividade de fundo (definida como anormal sendo <8) foi confirmada pelo teste do qui quadrado ($p=0,01$) e no teste t a média das frequências da energia posterior foi significativamente menor nos pacientes com DA ($p=0,01$) e DP ($p=0,05$) do que nos controles. Os resultados indicam que esta anormalidade possa ser correlacionada com o grau de comprometimento cortical e a gravidade da evolução da DA e da DP.

PALAVRAS-CHAVE: eletrencefalografia, mapeamento cerebral, demências, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, depressão.

Digital EEG with brain mapping in Alzheimer's dementia and Parkinson's disease: a prospective controlled study

ABSTRACT - In order to evaluate the EEG activity during wakefulness in senile dementia of the Alzheimer type (AD) and Parkinson's disease (PD), a prospective controlled study was performed. We compared 6 AD and 11 PD patients with a control group of 12 patients with mild to moderate major chronic depression (DSM-III-R, 1987). The median of the frequencies and the power of the posterior dominant activity was obtained in the three groups using spectral analysis. The posterior activity had a frequency of 8.79 ± 0.52 (mean \pm sd) in the control group, 6.65 ± 0.80 (mean \pm sd) in the AD group and 7.69 ± 1.39 (mean \pm sd) in the PD group. The experimental hypothesis that patients with AD and PD differ from controls in relation to the background activity (defined as abnormal <8) was confirmed by the chi square test ($p=0.01$) and the t test showed that the mean of the frequency of the posterior power was significantly lower in AD ($p=0.01$) and PD ($p=0.05$) patients, compared with the controls. The results indicate that this abnormality could be correlated with the degree of cortical damage and natural history of these disorders.

KEY WORDS: electroencephalography, brain mapping, dementia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, depression.

Serviços de Neurologia e Eletrencefalografia do Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba: * Neurologista e Fellow em Epileptologia e Eletrencefalografia, ** Residente do Serviço de Neurologia; *** Residente do Serviço de Neurocirurgia, **** Chefe dos Serviços de Neurologia e Eletrencefalografia. Aceite: 17-novembro-1995.

Dr. Paulo Rogério M. de Bittencourt - Unidade de Neurologia Clínica S/C Ltda - Rua Padre Anchieta 155 - 80410-030 Curitiba PR - Brasil.

O termo demência caracteriza uma síndrome complexa, comum a mais de 70 etiologias¹⁰. A demência senil de tipo Alzheimer (DA) é a mais frequente etiologia desta síndrome, correspondendo a aproximadamente 50% dos casos em várias séries clínicas². Os achados eletrencefalográficos na DA podem incluir lentificação do ritmo posterior dominante, aumento difuso da atividade lenta (delta e teta) e/ou surtos de atividade lenta com maior amplitude anterior^{1,18,21,22}. Os achados de análise espectral são similares aos relatos de análise visual em vários estudos^{1,3,4}, e o grau de gravidade da doença correlaciona-se com o grau de anormalidades tanto no EEG visual como na análise espectral. As anormalidades eletrencefalográficas na doença de Parkinson (DP) consistem de alterações difusas e não específicas, como a lentificação dos ritmos de fundo posteriormente e aumento na atividade teta e delta^{6,19}. Os mesmos achados foram recentemente demonstrados através de análise espectral²⁰.

Este estudo, prospectivo e controlado, utilizando critérios diagnósticos bem definidos para DA e DP^{11,15,24}, foi elaborado visando comprovar a hipótese experimental de que os pacientes portadores destas duas patologias diferem dos controles em relação à atividade eletrencefalográfica de fundo em vigília. Discute-se ainda a possível utilização clínica do eletrencefalograma digital com mapeamento como marcador da evolução e da gravidade na DA e na DP.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado de maneira prospectiva e controlada: três grupos paralelos de pacientes foram estudados progressivamente até que o menor deles tivesse 6 pacientes que preenchessem os critérios de entrada. No caso de DA estes eram documentação de doença progressiva por pelo menos 6 meses, com sintomas e sinais de deterioração em várias áreas cognitivas, sem sinais neurológicos de localização e sem demonstração de dano parenquimatoso em exames de neuroimagem de boa qualidade^{2,5,10,15,24}. No caso de PA os mesmos critérios foram utilizados, porém com documentação de deterioração da tríade tremor, rigidez e acinesia ao invés de áreas cognitivas^{11,24}. O diagnóstico de depressão maior crônica foi estabelecido segundo os critérios da American Psychiatric Association⁵.

Todos os pacientes incluídos estavam sendo seguidos nos ambulatórios ligados à Unidade de Neurologia Clínica S/C Ltda, sob orientação direta de MCS, PRM de B ou PJM Leite. Todos os pacientes foram vistos pelo menos três vezes por seu médico, tiveram história médica completa, exame físico geral e neurológico, investigação laboratorial de sangue, RX de tórax, ECG e um exame de neuroimagem satisfatório, seja tomografia computadorizada de alta resolução ou ressonância magnética. O líquido cefalorraquidiano não foi estudado de rotina. Todos os pacientes, inclusive do grupo controle, estavam medicados durante a investigação. Nenhum paciente tinha sinais de toxicidade a antipsicóticos (DA), antidepressivos tricíclicos e drogas agindo em receptores dopaminérgicos (DP), ou de antidepressivos tricíclicos (portadores de depressão). Barbitúricos e benzodiazepínicos não foram utilizados em nenhum dos três grupos. O antipsicótico foi a clorpromazina ou a tioridazina nos portadores de DA.

O grupo controle, com 12 portadores (4 homens) de depressão maior crônica leve a moderada⁵, tinha média de idade de $68,33 \pm 10,33$ (m \pm dp) anos. O grupo de 6 pacientes (4 mulheres) com DA apresentava média de idade de $71 \pm 5,51$ (m \pm dp) anos e os 11 pacientes (4 mulheres) DP, $67,36 \pm 13,47$ (m \pm dp) anos. O tempo de evolução dos sinais e sintomas dos pacientes com DA foi $4,22 \pm 3,56$ (m \pm dp) anos e $3,38 \pm 4,03$ (m \pm dp) anos nos pacientes com DP. Todos os pacientes estavam em estado físico e mental bom o suficiente para comparecer ao laboratório de EEG e permitir um exame com qualidade suficiente para elaboração dos estudos de análise espectral.

A medida objetiva de atividade eletrencefalográfica utilizada neste estudo refletiu a atividade dominante posterior em vigília com os olhos fechados, usualmente a atividade "alfa"¹⁷. Nos três grupos de pacientes estudados foi obtida a mediana da frequência da energia da atividade dominante nos canais compostos por Cz e T5, C3 C4, T6, O1, P3, P4 e O2. O sinal foi obtido durante 20 minutos do traçado em vigília com olhos fechados, monitorizado através de sistema fechado de televisão com gravação em vídeo, com EEG de 16 canais, utilizando eletrodos de prata - cloreto de prata colocados segundo o Sistema Internacional 10-20. O sinal foi amplificado por aparelho Braintronics ISO-1032 e convertido através de placa análogo-digital. O traçado foi gravado em memória de computador utilizando o programa Monitor (versão 7, Stellate Systems, Montreal¹⁸). A análise foi feita off-line, utilizando o programa Rhythm (versão 9, Stellate Systems¹⁸) com uso do filtro digital e remontagem de canais. A análise espectral e mapeamento topográfico foram realizados com pelo menos 16 épocas de pelo

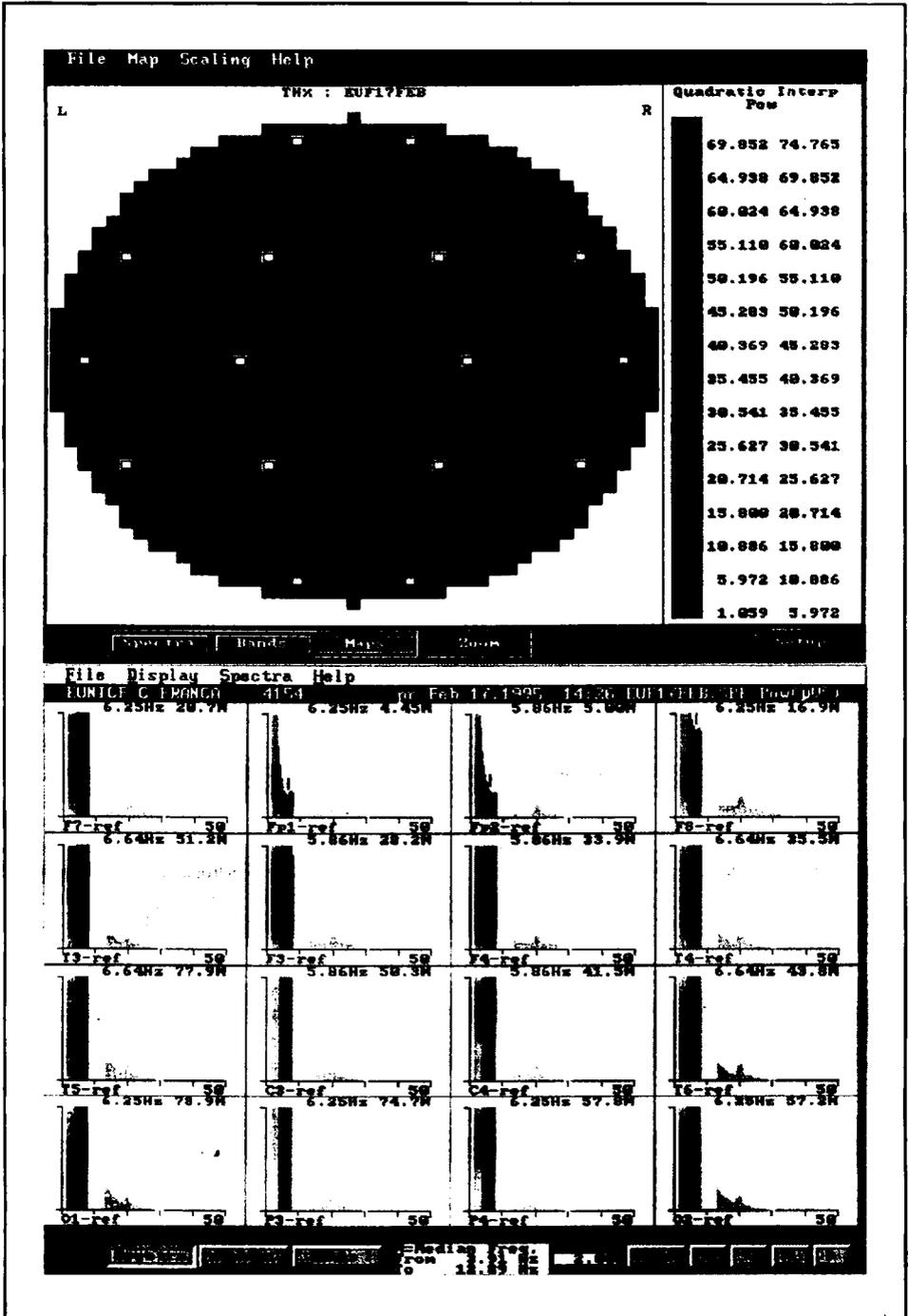


Fig 1. Achados de análise espectral e mapeamento topográfico do eletrencefalograma digital de 16 canais em paciente com doença de Alzheimer que apresenta energia dominante em vigília com olhos fechados reduzida de maneira difusa.

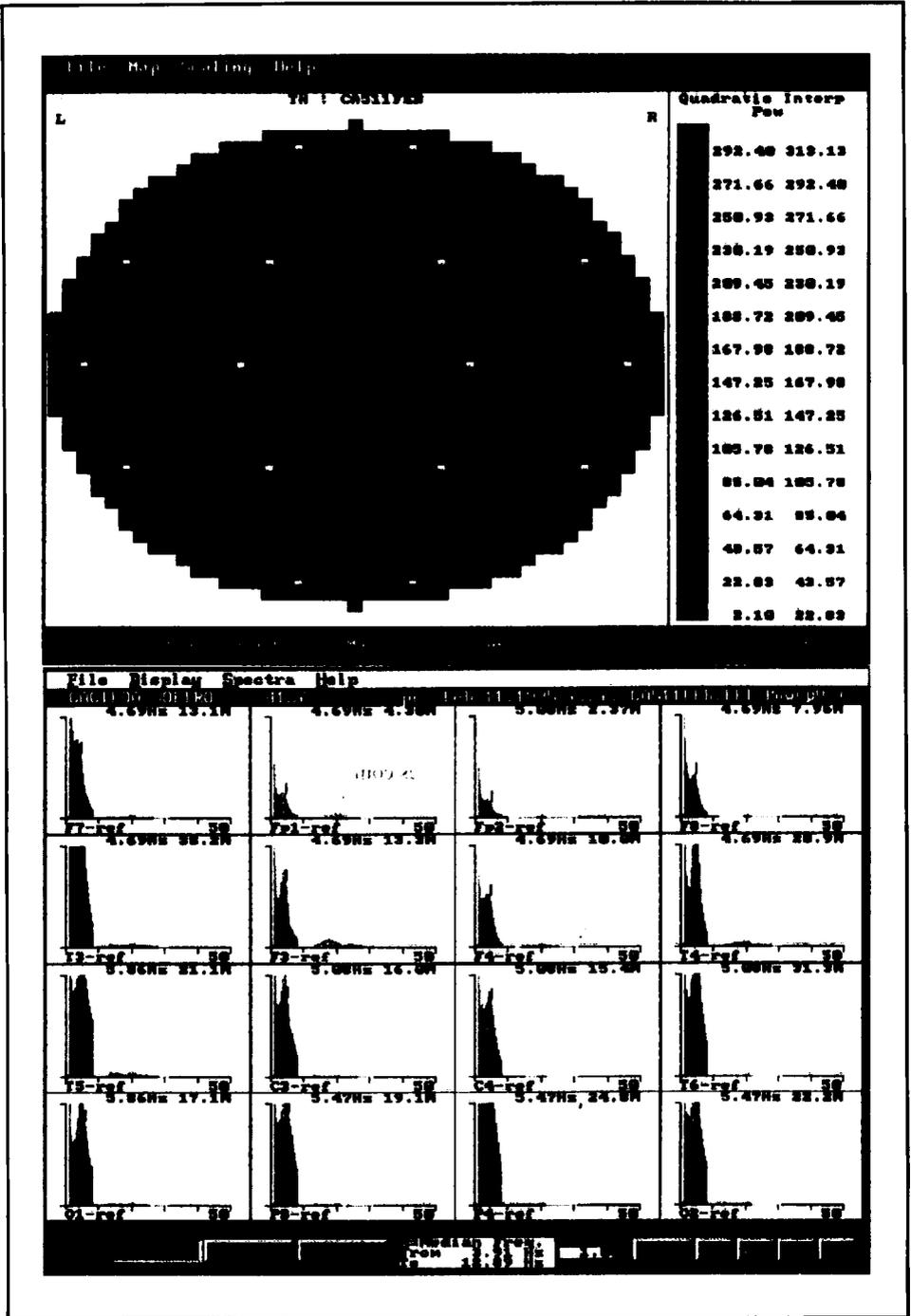


Fig 2. Achados de análise espectral e mapeamento topográfico em paciente com diagnóstico de doença de Parkinson, demonstrando redução da frequência da energia posterior no mapeamento topográfico do EEG (método demonstrado no texto).

menos 13 segundos cada. Na análise espectral nós definimos os limites para o cálculo da mediana da atividade posterior entre 4 e 13 Hz e obtivemos os valores para a energia (power) em microvolts ao quadrado. Definimos ainda como mínimo normal uma mediana de 8,0 Hz. Uma média das medianas nos 8 canais posteriores foi a medida objetiva final de atividade eletrencefalográfica dominante posterior em vigília para cada paciente.

A análise estatística foi feita pelos testes do qui-quadrado e t de Student com nível de significação em 0,05 utilizando um programa estatístico (Minitab) em computadores Apple Macintosh.

RESULTADOS

O grupo controle apresentou energia média da atividade posterior com frequência de $8,79 \pm 0,52$ ($m \pm dp$). No grupo com DA este valor foi $6,65 \pm 0,80$ ($m \pm dp$) e com DP $7,67 \pm 1,23$ ($m \pm dp$). A Figura 1 demonstra achados de análise espectral e mapeamento topográfico em paciente com DA que apresenta energia dominante em vigília com olhos fechados reduzida de maneira difusa. Observamos que neste exemplo ocorre diminuição da faixa de frequência de energia normal (definida como anormal sendo < 8) para a faixa de frequência de energia teta na análise espectral. No mapeamento topográfico observa-se que esta distribuição de energia mantém um padrão de lentificação difusa.

A Figura 2 demonstra achados de análise espectral e mapeamento topográfico em pacientes com DP que apresentam energia posterior reduzida. Observamos que ocorrem os mesmos achados referidos no exemplo acima, em relação a análise espectral. No mapeamento topográfico observa-se que esta distribuição de energia, embora anormalmente lenta, mantém o padrão de distribuição dos pacientes com atividade de fundo normal, ou seja a distribuição da atividade alfa em pessoas saudáveis.

A hipótese experimental de que os pacientes com DA e DP diferem dos controles em relação à atividade de fundo (definida como anormal sendo < 8) foi confirmada pelo teste do qui-quadrado ($p=0,01$) e no teste t observou-se que a média das frequências da energia posterior foi significativamente menor nos pacientes com DA ($p=0,01$) e DP ($p=0,05$) do que nos controles.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que nos pacientes com DA e DP a energia posterior avaliada através de análise espectral encontra-se lentificada em relação ao grupo controle. Estes resultados refletem outros anteriormente publicados na literatura^{3,4,9,12,13,16,20-23} e podem caracterizar comprometimento do córtex cerebral ou dos circuitos tálamo-corticais, estruturas responsáveis pela formação da atividade eletrencefalográfica e de sua característica rítmica na faixa de frequência. O comprometimento foi mais severo em portadores de DA que de DP, sugerindo uma sensibilidade do método para dano cortical, presente em maior grau em DA que em DP.

Existe a possibilidade de que os resultados pudessem ser em parte relacionados com a utilização de drogas antipsicóticas, antidepressivas, agonistas de receptores dopaminérgicos. Por outro lado, não é possível utilizar este tipo de drogas em voluntários idosos saudáveis que pudessem compor um grupo controle, ou utilizar um grupo controle com DA, DP ou depressão maior sem tratamento. Principalmente em centros de cuidado terciário, pacientes com sintomatologia estabelecida e ao mesmo tempo não tratados não são vistos suficientemente. Assim, nossa alternativa foi estudar todos os pacientes quando estivessem em seu melhor estado clínico, em pleno tratamento, com capacidade de marcha e cooperação com o laboratório de EEG, sem sinais clínicos de efeito excessivo, principalmente de drogas antipsicóticas. Como os pacientes com depressão também estavam medicados, usualmente com as mesmas drogas que os portadores de DP, este efeito foi controlado pela estratégia experimental de estudo controlado e prospectivo.

Vários estudos recentes^{9,12,13,23} procuram caracterizar os achados de análise espectral em portadores de DA. Existem controvérsias das vantagens da análise espectral sobre a análise visual^{17,21,22}. Além disso, em vários tipos de demência podem se demonstrar achados semelhantes¹⁷. Em resumo, a literatura clássica de EEG em demências utiliza a análise visual para chegar a conclusões semelhantes

àquelas dos estudos mais recentes utilizando técnicas de EEG digital. Duas ou três décadas depois o EEG digital vem confirmar de maneira quantitativa e objetiva, inclusive com possibilidades de análise estatística, o que já havia sido descrito de maneira subjetiva a partir de análise visual do EEG^{6,15,17,19,21}. No entanto, este sinal clínico não é valorizado via de regra na prática neurológica diária, seja em nosso meio ou mesmo em muitos outros países. Em outras palavras, o clínico não usa a lentificação da atividade posterior do EEG como mais um sinal de envolvimento cortical em pacientes com possível diagnóstico de DA ou DP. Da mesma forma, o médico não usa esta medida como marcador de progresso da doença. Foge ao objetivo deste estudo avaliar as razões para esta conduta clínica generalizada, apesar da ampla disponibilidade, falta de risco de complicações e relativo baixo custo desta ferramenta diagnóstica tão bem estabelecida na literatura internacional.

Neste nosso estudo, tanto nos pacientes com DA como nos de DP o diagnóstico foi estudado essencialmente em bases clínicas, segundo critérios clássicos^{11,24}. As fronteiras do diagnóstico entre DP e outras formas de parkinsonismo progressivo idiopático, com maior ou menor envolvimento de outros sistemas neurológicos, ficaram recentemente mais obscuras. Esta é uma das áreas da Neurologia moderna que se tornou menos clara do ponto de vista de diagnóstico clínico. Da mesma maneira que no diagnóstico diferencial de parkinsonismo, parece existir um espectro contínuo de variabilidade sintomática entre DA e demências que ocorrem na história natural de paralisia supranuclear progressiva⁷, doença de Parkinson ou doença de corpos de Lewy¹⁴. A dúvida clínica se reflete até mesmo em laboratório, pois o envolvimento anátomo-patológico pode afetar de maneira variável estruturas ligadas ao tronco cerebral, gânglios da base, córtex, ou todas estas estruturas em conjunto, respectivamente em paralisia supranuclear progressiva, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e doença de corpos de Lewy^{1,7,8,14,20}.

Fica claro que o "sinal do teta que parece alfa", como descrito em outras palavras há muitos anos na literatura clássica^{6,15,17,19,21} e exemplificado neste estudo, deve eventualmente aparecer em todas estas entidades clínicas nas quais uma correlação diferente do tempo de evolução clínica da doença com o grau de lentificação possa ocorrer.

Nossa contribuição foi tentar estabelecer uma ferramenta de quantificação objetiva e quantitativa, de fácil replicação, da evolução da história natural do dano cortical observado nas duas doenças mais comuns e ao mesmo tempo mais clássicas deste grupo. Tentamos abordar este problema básico da prática clínica neurológica atual, utilizando uma ferramenta que quantifica de maneira objetiva a função tálamo-cortical. Em tempos de controle de custos, este método eletrencefalográfico providencia uma oportunidade única de obter uma avaliação funcional objetiva e quantitativa de uma encefalopatia clinicamente relevante. Comprovamos o achado *in situ*, a utilidade da maneira proposta de medir a lentificação e demonstramos sua variação em pelo menos duas síndromes que envolvem o encéfalo de maneiras distintas, com dano cortical presumivelmente maior em DA que em DP.

Propomos que este método não invasivo, disponível em vários centros com custo relativamente acessível, seja utilizado mais rotineiramente para facilitar a tarefa da confecção do diagnóstico. Uma análise espectral demonstrando lentificação da mediana da atividade dominante posterior em vigília, em paciente com demência sem sinais focais ao exame clínico, com neuroimagem sem dano parenquimatoso, na ausência de encefalopatia medicamentosa ou metabólica, é sugestiva de DA. Em DP, é possível que a lentificação progressiva da medida da atividade de fundo se correlacione com o grau de demência. Finalmente, sugerimos: que próximos estudos deveriam avaliar populações, por menores que sejam, de portadores de outras formas de demência e parkinsonismo, comparativamente a DA e DP; e que estudos longitudinais avaliem estas síndromes, com o objetivo de estabelecer sua história natural do ponto de vista eletrencefalográfico.

Agradecimentos - Os autores agradecem a boa vontade e o estímulo do Dr. Jean Gotman e seus colaboradores da Stellate Systems (Montreal, Canadá) na montagem e no funcionamento do sistema de EEG

digital da Unidade de Neurologia Clínica S/C Ltda. Agradecemos ainda a National Epilepsy Library da Epilepsy Foundation of America pela revisão bibliográfica.

REFERÊNCIAS

1. Brenner RP, Reynolds CF, Ulrich RF. Diagnóstico efficacy of computerized spectral versus visual EEG analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 69:110-117.
2. Chui HC. Dementia: a review emphasizing clinicopathologic correlation and brain-behavior relationships. *Arch Neurol* 1989; 48:809-814.
3. Coben LA, Danziger W, Berg L. Frequency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 55:372-380.
4. Coben LA, Danziger W, Storandt M. A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and 2.5 years. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 61:101-112.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-III-R). 3rd Edition Revised. The American Psychiatric Association, 1987.
6. England AC, Schwab RS, Peterson E. The electroencephalogram in Parkinson's syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1959; 11:723-731.
7. Gearing M, Olson DA, Watts RL, Mirra SS. Progressive supranuclear palsy: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology* 1994; 44:1015-1024.
8. Gotman J. The use of computers in analysis and display of EEG and evoked potentials. In Daly DD, Pedley TA (eds). *Current practice of clinical electroencephalography*. Ed 2. New York: Raven Press 1990.
9. Gunther W, Giunta R, Klages U, Haag C, Steinberg R, Stazger W, Jonitz L, Engel R. Findings of electroencephalographic brain mapping in mild to moderate dementia of Alzheimer type during resting, motor, and music-perception conditions. *Psychiatry Res* 1993; 50:163-176.
10. Katzman R. Differential diagnosis of dementing illnesses. *Neurol Clin* 1986; 4:329-340.
11. Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology* 1992; 42 (Suppl 1): 6-16.
12. Leuchter AF, Cook IA, Newton TF, Dunkin J, Walter DO 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.
13. Maurer K, Dierks T. Functional imaging procedures in dementias: mapping of EEG and evoked potentials. *Acta Neurol Scand* 1992; Suppl 139:40-46.
14. McKeith IG, Fairbairn AF, Bothwell RA, More PB, Ferrier IN, Thompson P, Perry RH. An evaluation of the predictive validity and inter-rater reliability of clinical diagnostic criteria for senile dementia of Lewy body type. *Neurology* 1994; 44:872-877.
15. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Standlan EM. 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.
16. Mempel E, Purska-Rowinska E, Tarnecki R. Brain mapping in Parkinson disease treated by cryothalamotomy. *Neurol Neurochir Pol* 1992; Suppl 1:192-199.
17. Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. Ed 3. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993.
18. Rae-Grant A, Blume W, Lau C, Hachinski VC, Fishman M, Merskey DM. The electroencephalogram in Alzheimer-type dementia: a sequential study correlating the electroencephalogram with psychometric and quantitative pathologic data. *Arch Neurol* 1987; 44:50-54.
19. Sirakov AA, Mezan IS. EEG findings in Parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963; 15:321-322.
20. Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Paakkonen A, Riekkinen P. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79:159-165.
21. Soininen H, Partanen VJ, Heikala E-L, Riekkinen PJ. EEG findings in senile dementia and normal aging. *Acta Neurol Scand* 1982; 65:59-70.
22. Soininen H, Partanen J et al. Longitudinal EEG spectral analysis in early stages of Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 72:290-297.
23. Szeilles B. Brain mapping for discriminating age related changes from demtia. *Nervenarzt* 1992; 63:609-618.
24. Walton JN. *Brain's disease of the nervous system*. Oxford: Oxford Univ Press, 1977:579-600.