

## Original Article

軽度認知機能障害者及び Alzheimer 病患者の手指運動機能評価—指  
タップ運動と認知機能の関係—

鈴木彰太,<sup>1</sup> 大沢愛子,<sup>1</sup> 長濱大志,<sup>1</sup>  
近藤和泉,<sup>1</sup> 佐野佑子,<sup>2</sup> 神鳥明彦<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター機能回復診療部  
<sup>2</sup> 日立製作所研究開発グループヘルスケアイノベーションセンター

## 要旨

Suzumura S, Osawa A, Nagahama T, Kondo I, Sano Y, Kandori A. Assessment of finger motor skills in individuals with mild cognitive impairment and patients with Alzheimer's disease: Relationship between finger-to-thumb tapping and cognitive function. *Jpn J Compr Rehabil Sci* 2016; 7: 19–28.

【目的】手指の巧緻性低下は、日常生活を送る上で障害となる。磁気式指タッピング装置（UB-1）を用いて、軽度認知機能障害者（MCI）及び Alzheimer 病（AD）患者と健常な高齢者間の手指の巧緻性について検討を行った。

【方法】当院にて AD ないし MCI と診断された患者（AD/MCI 群）23 例とその家族（健常群）22 例を対象に指タッピング運動を実施し、計測項目を算出した。認知機能評価としては、Mini-Mental State Examination（MMSE）を実施し、手指機能と MMSE との関連について検討した。また、年齢調整を行った AD/MCI 群 14 例と健常群 13 例について計測項目を比較した。

【結果】5 項目の計測項目において、MMSE との相関を認めた（ $r \geq 0.6$ ）。また、AD/MCI 群は健常群に比べて、総移動距離が短く、リズムのばらつきを認めた（ $p < 0.05$ ）。

【考察】本研究では、AD/MCI 群において手指巧緻性の低下を認め、認知機能の低下とも関連していた。手指巧緻性の評価は認知機能の一つの指標となる可能性がある。

**キーワード：**アルツハイマー病、手指機能、巧緻性、指タップ

著者連絡先：鈴木彰太  
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター機能回復診療部  
〒474-8511 愛知県大府市森岡町7丁目430番地  
E-mail:shotage@ncgg.go.jp  
2016年4月18日受理

利益相反：本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はありません。

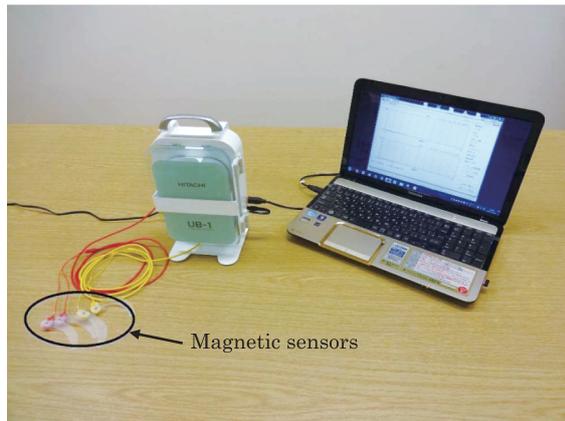
## はじめに

現在、日本では約462万人の認知症患者が存在し、さらに2025年にはそれが約700万人に達すると推計されている[1]。認知症の増加は、すでに大きな社会問題になっており、今後ますます深刻化することが予想される。このような社会的背景のもと認知症に対する関心や、認知症に対する医療の発展への社会的要請が高まっている。

認知症は記憶障害を中核として、高次脳機能障害を伴い、さらにそれが一過性ではなく持続し、進行していくものと定義されている。しかし、認知症の5割を占める Alzheimer 病（以下 AD）では高次脳機能だけではなく運動、特に巧緻的な運動機能が低下することが指摘されている[2]。手指の巧緻性はセルフケア及び IADL の遂行に影響を与えられ、その障害程度を知ることは、認知症に対するリハビリテーション医療を実施していく上で重要である。

運動巧緻性を計量的に捉える指標として、指タップ運動[3-5]、ペグボード検査及び目標物を触る動作の三次元運動分析などがある。ただし複雑な課題を要求される運動巧緻性テストは、言語理解や記憶能力の影響を受けてしまう。また、MMSE などの認知機能検査は、MCI 患者や病識がない患者に好まれない。そのため、簡易な課題かつ MMSE などの検査より短時間で実施できる指タップ運動による運動巧緻性の評価が、認知症特に AD に適していると考えられる。最近、日立製作所中央研究所が手指の運動機能計測装置（磁気センサ型指タッピング装置）を開発した[6]。同装置では指タップのタイミングを計測するだけではなく、両手の協調性やリズムなどの手指の巧緻性の評価が可能となっている（図1）。

本研究の目的は、この磁気センサ型指タッピング装置を用いて、AD ないし MCI と診断されている患者と、健常な高齢者間の手指巧緻性の差をこの装置が検出できるかどうかを確認すること、及び認知機能と手指の巧緻性との関係を明らかにし、AD の進行度を評価する上で、どのような計測項目を用いれば検出力が高くなるかを検討することである。



**図 1.** 磁気センサ型指タッピング装置 (UB-1)  
黄色コードを左手の親指と示指に装着し、赤色コードを右手の親指と示指に装着をする。本体を PC と連結し、指タッピング運動の波形をパソコン上で確認することが可能である。

## 対象

当院物忘れセンターにて、AD ないし MCI と診断された患者 (AD/MCI 群) 23 名、及び基本的に認知機能に問題がないその家族 (健常群) 22 名を対象とした。なお、AD/MCI 群 23 名、健常群 22 名とも利き手は右利きであった。ここで示した対象数は問診票 (後述) による対象除外後の人数である。除外例として、AD/MCI 群では、問診票 (後述) により、脳卒中の既往があった 1 名と、大脳皮質基底核変性症と診断されていた 1 名の合計 2 名を除外した。また、健常群では、脳卒中の既往があった 1 名と、パーキンソン病と診断されていた 2 名の合計 3 名を除外した。以上の

除外後の AD/MCI 群 23 名の年齢は、61～88 歳 (平均年齢 76.2 歳) で、健常群 22 名の年齢は、41～82 歳 (平均年齢 63.1 歳) であった。

さらに健常群と AD/MCI 群に年齢差が存在するため、年齢をマッチングして対象の選別を行い、年齢補正を行った。具体的には、健常群の年齢の低いものから 1 名ずつ、同時に AD/MCI 群の年齢の高い群から 1 ずつ順に除外していき、両群の平均年齢がちょうど釣り合うところまで、この作業を繰り返した。その結果、AD/MCI 群・健常群の両者から合計 18 名が除外され、AD/MCI 群 14 名 (平均年齢  $72.5 \pm 6.1$  歳)、健常群 13 名 (平均年齢  $71.7 \pm 7.9$  歳) を分析の対象として、両群間の指タッピング計測項目の比較を行った。

選択基準として、意志疎通が困難な患者、検査に支障をきたす高次脳機能障害、明らかな運動麻痺や巧緻運動障害、精神疾患が見られない患者とした。

すべての対象者またはその家族に対して、事前に口頭及び書面で本実験の趣旨を十分に説明し、実験の協力者として同意を得られた者とした。なお、本研究は当院倫理委員会の承認 (NO. 623-4) を得て行われた。

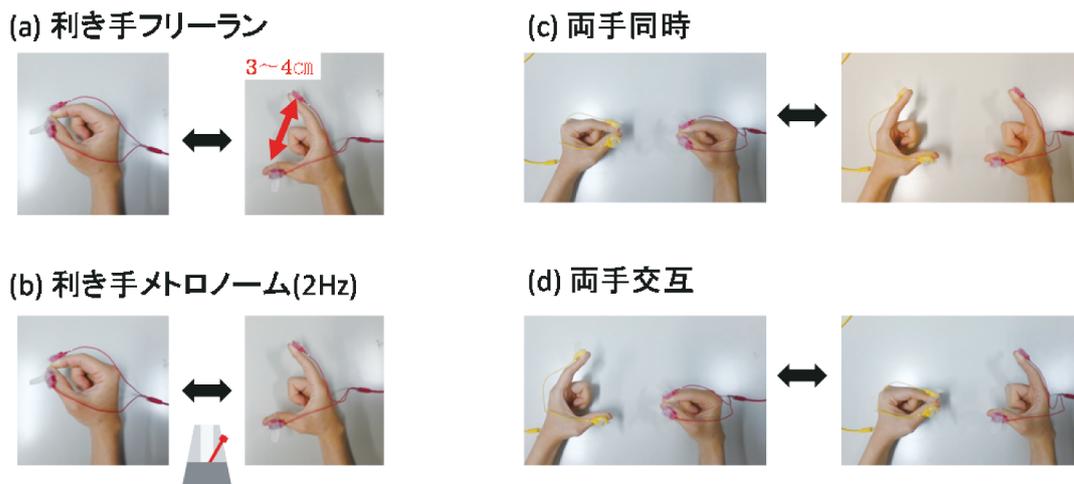
## 方法

### 1. 問診票の記入

AD/MCI 群には、認知症に関わる背景情報を取得するための問診票への記入、さらに MMSE を実施してから指運動計測を実施した。健常群に関しては、脳卒中の既往歴や巧緻運動障害、生活状況を確認する目的で同じ問診票へ記入をしてもらい指運動計測を実施した。

### 2. CDR (Clinical dementia rating)

CDR [7] は記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家族状況及び趣味・関心、介護状況の 6 項目



**図 2.** 指タッピング運動 (親指と人差し指の開閉運動)

- 利き手フリーラン：可能な限り速く、指タッピング運動を行う。
- 利き手メトロノーム：2 Hz のメトロノームの音が鳴ったときに 2 指を閉じるよう指タッピング運動を行う。
- 両手同時：両手を同じタイミングで指タッピング運動を可能な限り速く行う。
- 両手交互：両手を交互に閉じるようにして指タッピング運動を可能な限り速く行う。

上記の (a)–(d) のタスクは、振幅を 3～4 cm に保ちながら 15 秒間実施する。

表 1. 指タップの計測項目

1	Max of distance amplitude	23	Max of acceleration amplitude
2	Total traveling distance	24	Avg. of local max. acceleration in extending movement
3	Avg. of local max. distance	25	Avg. of local min. acceleration in extending movement
4	SD of local max. distance	26	Avg. of local max. acceleration in flexing movement
5	Slope of approximate line of local max. points	27	Avg. of local min. acceleration in flexing movement
6	CV of local max. distance	28	Avg. of contact duration
7	SD of local max. distance in three adjacent taps	29	SD of contact duration
8	Max. of velocity amplitude	30	CV of contact duration
9	Avg. of local max. velocity	31	Number of zero crossover points of acceleration
10	Avg. of local min. velocity	32	Number of freezing calculated from acceleration
11	SD of local max. velocity	33	Number of taps
12	SD of local min. velocity	34	Avg. of intervals
13	Energy balance	35	Frequency of taps
14	Total energy	36	SD of inter-tapping interval
15	CV of local max. velocity	37	CV of inter-tapping interval
16	CV of local min. velocity	38	Inter-tapping interval variability
17	Number of freezing calculated from velocity	39	Skewness of inter-tapping interval distribution
18	Avg. of distance rate of velocity peak in extending movement	40	SD of inter-tapping interval in three adjacent taps
19	Avg. of distance rate of velocity peak in flexing movement	41	Avg. of phase difference between the left hand and right hand tapping
20	Ratio of distance rates of velocity peak in extending and flexing movements	42	Standard deviation of phase difference between the left hand and right hand tapping
21	SD of distance rate of velocity peak in extending movement	43	Similarity of hands
22	SD of distance rate of velocity peak in flexing movement	43	Time lag of similarity of hands

Max, Maximum; Min, Minimum; Ave, Average; SD, Standard deviation; CV, Coefficient of variation.

\*Avg. of local max. distance (No. 3): 距離波形の振幅 (タップ 1 回毎の最大値) の平均値.

\*Slope of approximate line of local max. points (No. 5): タップ 1 回毎の最大点と時間の関係を直線回帰したときの傾き.

\*Number of freezing calculated from velocity (No. 17): タップ以外の小さな上下運動の回数.

\*Number of zero crossover points of acceleration (No. 31): 加速度波形がゼロを交差する回数.

\*Skewness of tapping interval distribution (No. 39): タップインターバルの頻度分布が正規分布と比較して歪んでいる度合い.

\*Similarity of hands (No. 43): 左手の距離波形と右手の距離波形の相互相関関数の最大値.

表2. 計測項目の説明

Parameter No.	Parameter	Description
2	Total traveling distance	Sum of the distance traveled in the flexing and extending movements during a bout. The higher the value of this feature is, the greater the amount of exercise is.
13	Energy balance	Ratio of the sum of squares of velocity in the extending movement to that in the flexing movement. The further this value is away from 1, the more disrupted the balance between the extending and flexing movements is.
29	Standard deviation of contact duration	Variation of the duration that the thumb and the index finger are in contact in one tap. The higher this value is, the more unstable the contact duration is.
36	Standard deviation of inter-tapping interval	Variation of the inter-tapping interval between one tap and the subsequent tap. The higher this value is, the more unstable the tapping interval is.
42	Standard deviation of phase difference between the left hand and right hand tapping	Variation of phase difference between the left hand and right hand tapping. One inter-tapping interval in the right hand is regarded as 360 degrees. The phase difference indicates the gap of the movement of the left hand with reference to the right hand in degrees. The higher value this feature is, the more unstable the gap between the left hand and right hand tapping is.

について、5段階で重症度を評価するものである。評価結果を総合して、健康 (CDR: 0)、認知症の疑い (CDR: 0.5)、軽度認知症 (CDR: 1)、中等度認知症 (CDR: 2)、高度認知症 (CDR: 3) のいずれかに評定する。今回 AD もしくは MCI と診断されている患者は CDR 0.5 (認知症の疑い)、CDR 1 (軽度認知症)、CDR 2 (中等度認知症) と判定された。

### 3. 測定方法

磁気センサ型指タッピング装置での計測は、磁気センサを人差し指と親指に装着し、被験者の指タッピング運動 (2指の繰り返し開閉動作) を行う (図2)。指タッピング運動のタスクには、利き手フリーラン、利き手メトロノーム、両手同時、両手交互の4つのタスクを計測した。利き手フリーランでは、利き手による2指の開閉動作を、利き手メトロノームでは、利き手による2指の開閉動作を PC から流れるメトロノームの音に合わせてタッピング運動を実施した。なお、両手同時は、2指の開閉動作を両手同時に行い、両手交互は2指の開閉動作を左右交互に行った。測定後、磁気センサ型指タッピング装置では、44個の計測項目が算出できる (表1)。今回の研究では、総移動距離 (表1 No. 2 参照)、エネルギーバランス (開閉動作のバランス 表1 No. 13 参照)、接触時間の標準偏差 (2指を閉じている時間のばらつき 表1 No. 29 参照)、タップ間隔の標準偏差 (リズム不整 表1 No. 36 参照)、位相差の標準偏差 (両手間のズレのばらつき 表1 No. 42 参照) を分析の対象とした。なお、両手間のズレのばらつきに関しては、両手同時、両手交互のタスクでの計測項目であり、片手での計測である利き手フリーラン、利き手メトロノームでは存在しない。

### 4. データの分析方法

データの分析方法としては、指タップの計測項目に *t* 検定を行い、AD/MCI 群と健常群の2群の差の比較を行った。*t* 検定では、分散が等しくないと仮定した

2標本による検定を行った。上記計測項目と認知症の重症度 (MMSE の得点で判断) との関連には Spearman の相関係数を用いた。また、統計的有意水準は  $p < 0.05$  以下とした。今回、有意差  $p < 0.05$  以下、もしくは相関係数が  $r = 0.6$  以上の5項目を抽出した (表2)。

## 結果

図3に計測時の波形の一例を示す。図3 (A) は70代女性健常者、(B) は60代女性AD患者の計測結果である。(A) ではタッピング回数も多く、移動距離や速度もほぼ一定であった。(B) では、移動距離や速度も一定ではなく、タッピング間隔のばらつきが認められた。

### 1. 健常群とAD/MCI群の比較

AD/MCI 群は健常群に比べて、両手交互タスクの左手において総移動距離の値 (No. 2,  $p = 0.03$ ) が小さく、動作のばらつきいわゆるリズム不整 (No. 36,  $p = 0.03$ ) が認められた。また、両手同時・両手交互タスクの左手では、2指を閉じている時間のばらつき (No. 29,  $p = 0.02$ ) に有意差を認めた。一方、全タスクにおいて開閉動作のバランス (No. 13)、両手間のズレのばらつき (No. 42) に有意差は認めなかった (表3)。

### 2. 指タップ運動とMMSEとの関連

両手交互タスクの左手において2指を閉じている時間のばらつき (No. 29,  $r = -0.71$ ;  $p < 0.0001$ )、リズム不整 (No. 36,  $r = -0.64$ ;  $p < 0.001$ )、両手同時タスクの左手における開閉動作のバランス (No. 13,  $r = -0.62$ ;  $p < 0.002$ )、両手同時タスクの両手における両手間のズレのばらつき (No. 42,  $r = -0.78$ ;  $p < 0.0001$ ) に関しては、MMSE と負の相関が認められた。また、両手交互タスクの左手における総移動距離

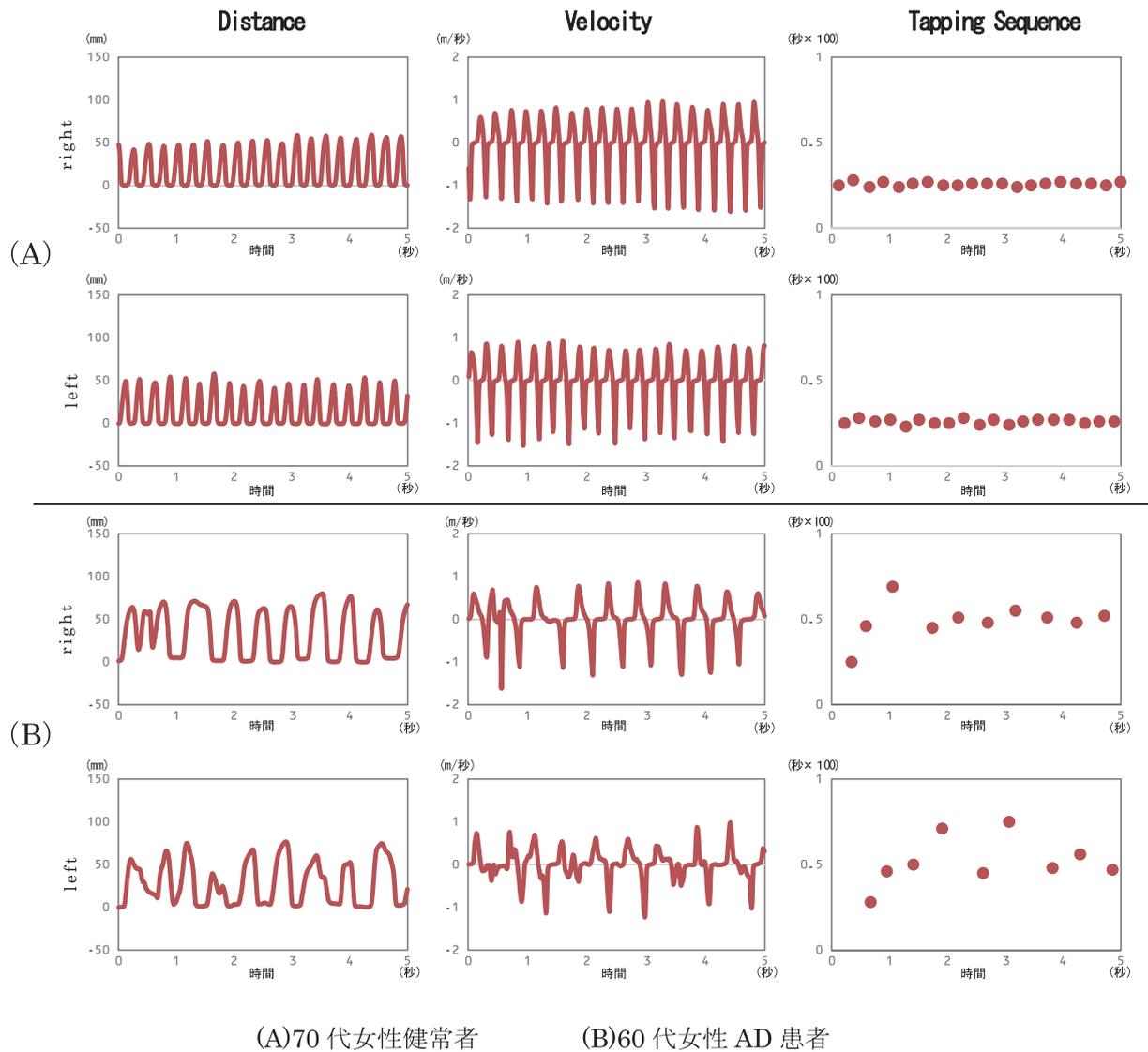


図3. 健常者とAD患者の波形の一例  
Distance=距離波形, Velocity=速度波形, Tapping span=タッピング運動の周期.

(No.2,  $r = 0.45; p < 0.032$ ) に関しては, MMSE と正の相関が認められた (図4).

### 3. 有意性が認められた計測項目の性質

上記5つの計測項目は, すべて両手を使用する指タップ運動 (両手同時・両手交互) であった. また, これらのうち, 一つは両手の計測項目で, 4つは非利き手である左手の計測項目であった (表4). 利き手を使用する指タップ運動 (利き手フリーラン, 利き手メトロノーム) では有意差・相関を認めなかった.

### 考察

手指の巧緻性に関する研究では, 巧緻性が年齢とともに低下していくという多数の報告がある [8-12]. Ottら [3] は, 右示指の指タップ運動の速度が, AD群では同年代の健常対照群に比べて低下していると報告している. また, ADの重症度においては, ADの重症化に伴い利き手の巧緻性の低下 [13, 14] や動作

速度の低下 [15] を生じると報告している. 本研究では, ADの重症化に伴い巧緻性の低下を認めることは同様の結果となったが, 利き手ではなく, 非利き手に巧緻性の低下を多く認める結果となった. 非利き手に巧緻性の低下を認めた原因として, 利き手は日常生活で使用する機会が多いため, 日常生活そのものが訓練効果となり認知機能低下の影響が抑えられていたのではないかと考えられる. 一方, 非利き手に関しては, 日常生活上で利き手に比べると使用頻度が少ないために, 認知機能低下が顕著にあらわれたのではないかと考えられる.

その他に運動巧緻性に影響を与える要因としては, 高齢者では加齢性の筋力低下 [16] と潜在的に併存する錐体外路障害 [5] が指摘されている.

手指の両手の協調性やリズムに関しては, これまで分析されてこなかった. 協調性やリズムの調整・安定化に関与するのは主に大脳基底核であり [17], さらに左右の大脳半球間の情報伝達をスムーズに行うには脳梁の機能が必要となる [18]. AD患者では側頭葉・

表3. 健常群とAD/MCI群の比較

Task	Hand	Parameter				
		Total traveling distance	Energy balance	Standard deviation of contact duration	Standard deviation of inter-tapping interval	Standard deviation of phase difference between the left hand and right hand tapping
Dominant hand task	Right	6.6 ± 2.6	0.76 ± 0.16	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02	
		6.95 ± 2.6 0.75	0.8 ± 0.1 0.43	0.28 ± 0.01 0.1	0.28 ± 0.01 0.3	
Metronome of 2 Hz with dominant hand task	Right	3.3 ± 2	0.42 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.08	
		3.3 ± 1.1 0.96	0.4 ± 0.11 0.91	0.04 ± 0.01 0.06	0.02 ± 0.01 0.16	
In-phase task	Left	4.8 ± 1.6	0.82 ± 0.26	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.03	
		6.3 ± 1.7	0.83 ± 0.14	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	
		0.07	0.9	0.02**	0.2	
	Right	5.1 ± 1.6	0.72 ± 0.17	0.04 ± 0.03	0.03 ± 0.02	
		6.3 ± 1.7 0.07	0.79 ± 0.11 0.17	0.02 ± 0.01 0.12	0.02 ± 0.01 0.2	
	Left and right					
Anti-phase task	Left	3.6 ± 1.2	0.61 ± 0.16	0.1 ± 0.06	0.13 ± 0.07	
		4.7 ± 1.7	0.62 ± 0.11	0.05 ± 0.06	0.07 ± 0.05	
		0.03**	0.95	0.02**	0.03**	
	Right	4.4 ± 1.6	0.55 ± 0.19	0.07 ± 0.05	0.11 ± 0.11	
		5.1 ± 1.6 0.27	0.55 ± 0.11 0.94	0.05 ± 0.03 0.18	0.07 ± 0.05 0.35	
	Left and right					

上段はAD/MCI群の平均値±SD，中段は健常群の平均値±SD，下段は*p*値を示す。  
*p* < 0.05\*\*

表4. 5つの計測項目のまとめ

Parameter No.	Parameter	Task	Hand	Result of <i>t</i> -test between healthy control group and AD/MCI group	Correlation coefficient with MMSE
2	Total traveling distance	Anti-phase task	Left	<i>p</i> = 0.03	<i>r</i> = 0.45 ( <i>p</i> < 0.032)
13	Energy balance	In-phase task	Left	<i>p</i> = 0.9	<i>r</i> = -0.62 ( <i>p</i> < 0.002)
29	Standard deviation of contact duration	Anti-phase task	Left	<i>p</i> = 0.02	<i>r</i> = -0.71 ( <i>p</i> < 0.0001)
29	Standard deviation of contact duration	In-phase task	Left	<i>p</i> = 0.02	<i>r</i> = -0.44 ( <i>p</i> < 0.071)
36	Standard deviation of inter-tapping interval	Anti-phase task	Left	<i>p</i> = 0.03	<i>r</i> = -0.64 ( <i>p</i> < 0.001)
42	Standard deviation of phase difference between the left hand and right hand tapping	In-phase task	Left and right	<i>p</i> = 0.2	<i>r</i> = -0.78 ( <i>p</i> < 0.0001)

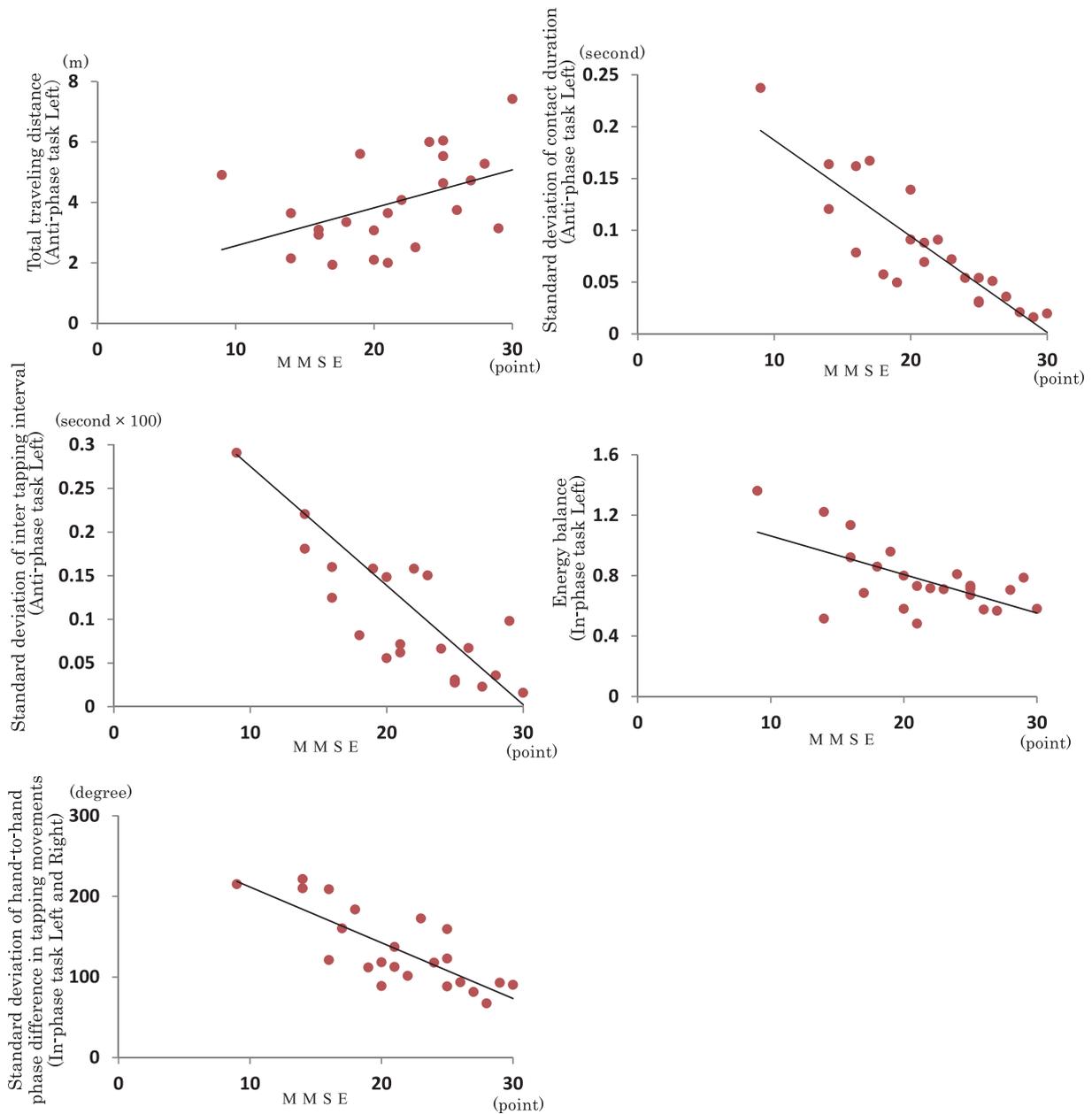


図 4. 手指機能と MMSE との関連  
横軸を MMSE、縦軸を指タップ運動から算出された計測項目の散布図を示す。

大脳皮質の萎縮に加えて、大脳基底核の萎縮を認める [19] とされており、さらに AD の初期変化として脳梁の萎縮や微細な変化を生じると指摘している [20, 21].

本研究では、特に難易度が高く、両手を協調させたリズム生成を要する両手タスクにおいて、健常群・AD/MCI 群間での手指巧緻性の差を認めた。特に両手同時タスクと比較して、両手交互のタスクは両手を独立に動かす必要があり、最も難易度が高いことから、より多くの計測項目で有意差が認められた。このため、大脳基底核や脳梁の障害を認めることで、手指の協調性の低下や、両手交互のような両手の協調性やリズムを必要とする動作に支障をきたした可能性が示唆された。利き手のみを使用する指タップ運動において手指巧緻

性の差を認めなかった理由としては、両手を使用するタスクに比べ難易度が低すぎた可能性が考えられた。

今回、健常群・AD/MCI 群を対象に磁気センサ型指タッピング装置を用い、手指機能の比較と認知症の重症度と手指機能との関連性の検討を行った。その結果、健常群に比べて、AD/MCI 群では 1) 総移動距離の値、2) 2 指を閉じている時間のばらつき、3) リズム不整で有意差が認められ、指タップ運動の能力が健常群に比べて低下していた。MMSE との比較では、上記の 1) ~ 3) に加えて、4) 開閉動作のバランス、5) 両手間のズレのばらつきで有意な相関が認められた。また、すべて両手を使用する指タップ運動であった。

このため、難易度の高い両手を使用する指タップ運動にこれらの計測項目を使って、高齢者者の集団の中

からAD及びMCIのリスクを検出できる可能性、及びこれらの計測項目がADの進行度に対する評価の一つの指標として使える可能性が示唆されたと言える。

本研究の限界として、一つ目にAD/MCI群及び健常群の標本数が、統計学的に有意性を検討できる最小値に近いことがあげられる。また、健常群とAD/MCI群の比較を行う際に使った年齢をマッチさせる手法では、完全には無作為性を担保できているとは言えない。二つ目にMCI単独での評価を行っていないため、MCI・健常群の比較を行えていないことがあげられる。三つ目に巧緻性に影響を与える要因として筋力があるが、今回の検討では握力、ピンチ力を計測していないことがあげられる。このため、今回の研究の結果の解釈は、上記の要因を考慮した限定されたものとならざるを得ない。今後さらに対象者の数を増やすとともに、地域からも健常高齢者をリクルートして、適正な対照群を形成し、より妥当性の高い研究を実施するとともに、次回以降の検討では握力・筋力の計測も行って、その影響を検討したいと考えている。

### 文献

- MHLW Japan: A Comprehensive Strategy for the Promotion of Dementia Measures—Towards a Community Friendly to the Elderly with Dementia, etc— (A New Orange Plan). <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000072246.html> (accessed 2015 Oct 14).
- Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J, Ferris SH, George AE, Franssen E, et al. Patterns of motor impairment in normal aging, mild cognitive decline, and early alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997; 52: 28–39.
- Ott BR, Ellias SA, Lannon MC. Quantitative assessment of movement in alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8: 71–5.
- Muller G, Weisbrod S, Klingberg F. Finger tapping frequency and accuracy are decreased in early stage primary degenerative dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1991; 2: 169–72.
- Goldman WP, Baty JD, Buckles VD, Sahrman S, Morris JC. Motor dysfunction in mildly demented AD individuals without extrapyramidal signs. *Neurol* 1999; 53: 956–62.
- Kandori A, Yokoe M, Sakoda S, Abe K, Miyashita T, Oe H, et al. Quantitative magnetic detection of finger movements in patients with parkinson's disease. *Neurosci Res* 2004; 49: 253–60.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566–72.
- Bennett KM, Castiello U. Reach to grasp: changes with age. *J Gerontol* 1994; 49: 1–7.
- Smith CD, Umberger GH, Manning EL, Slevin JT, Wekstein DR, Schmitt FA, et al. Critical decline in fine motor hand movements in human aging. *Neurol* 1999; 53: 1458–61.
- Wishart LR, Lee TD, Murdoch JE, Hodges NJ. Effects of aging on automatic and effortful processes in bimanual coordination. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2000; 55: 85–94.
- Dayanidhi S, Valero-Cuevas FJ. Dexterous manipulation is poorer at older ages and is dissociated from decline of hand strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 1139–45.
- Lawrence EL, Fassola I, Werner I, Leclercq C, Valero-Cuevas FJ. Quantification of dexterity as the dynamical regulation of instabilities: comparisons across gender, age, and disease. *Front Neurol* 2014.
- Sakamoto M, Kikuchi E, Shigeta M. Relationship between hand dexterity and severity of dementia in alzheimer's disease: changes in handedness superiority in the course of progression. *Jpn J Rehabil Med* 2007; 44: 391–7. Japanese.
- Sakamoto M, Kikuchi E, Shigeta M. The levels of recognition and hand functions of patients with alzheimer's disease: a pilot study based on the simple test for evaluating hand function. *Jpn J Geriatrics* 2006; 43: 616–21. Japanese.
- Yamada T, Yamada K, Yamaguchi M. Study on healthy elderly people and elderly people with alzheimer's dementia by using subtest on simple test for evaluation hand function. *Health Care* 2003; 45: 921–7. Japanese.
- Martin JA, Ramsay J, Hughes C, Peters DM, Edwards MG. Age and grip strength predict hand dexterity in adults. *PLoS One* 2015.
- Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996; 50: 381–425.
- Midorikawa M. Q&A for higher brain function disorder. *Mod Physician* 2010; 30: 133–5. Japanese.
- Cho H, Kim JH, Kim C, Ye BS, Kim HJ, Yoon CW, et al. Shape changes of the basal ganglia and thalamus in alzheimer's disease: a three-year longitudinal study. *J Alzheimers Dis* 2014; 40: 285–95.
- Anandh KR, Sujatha CM, Ramakrishnan S. Segmentation and analysis of corpus callosum in alzheimer MR images using total variation based diffusion filter and level set method. *Biomed Sci Instrum* 2015; 51: 355–61.
- Kara F, Hoffling C, Robner S, Schliebs R, Van der Linden A, Groot HJ, et al. In vivo longitudinal monitoring of changes in the corpus callosum integrity during disease progression in a mouse model of alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2015; 12: 941–50.