

Original Article**磁気センサ型指タップ装置を用いた認知症患者の手指運動特徴評価**

杉岡純平,^{1,2} 鈴村彰太,¹ 川原靖弘,² 大沢愛子,¹ 前田夏海,¹ 伊藤美里,¹ 長濱大志,¹
久野克己,¹ 白本健太,¹ 木塚汐里,¹ 水口寛彦,³ 佐野佑子,⁴ 神鳥明彦,⁵ 近藤和泉¹

¹国立研究開発法人国立長寿医療研究センターリハビリテーション科部

²放送大学大学院文化科学系研究科生活健康科学プログラム

³マクセル株式会社光エレクトロニクス事業本部

⁴(株)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

⁵(株)日立製作所研究開発グループ基礎研究センタ

要旨

Sugioka J, Suzumura S, Kawahara Y, Osawa A, Maeda N, Ito M, Nagahama T, Kuno K, Shiramoto K, Kizuka S, Mizuguchi T, Sano Y, Kandori A, Kondo I. Assessment of finger movement characteristics in dementia patients using a magnetic sensing finger-tap device. *Jpn J Compr Rehabil Sci* 2020; 11: 91-97.

【目的】磁気センサ型指タップ装置(UB-2、マクセル株式会社)を用いて、アルツハイマー型認知症(Alzheimer's Disease: AD)、軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)、健常高齢者間の指タップ動作における手指運動特徴の差および認知機能との関連を検討すること。

【方法】指タップ運動を計測し、パラメータの各群の平均値を多重比較にて分析した。認知機能評価は、Mini-Mental State Examination(MMSE)を実施し、パラメータとMMSEとの関連はSpearmanの順位相関係数を用いて分析した。

【結果】総移動距離、接触時間の標準偏差、タップインターバルの標準偏差、位相差の標準偏差で有意差を認めた。MMSEとの関連については、左手の接触時間の標準偏差で弱い負の相関を認めた($r = -0.28$, $p < 0.05$)。また、総移動距離において、左手($r = 0.3$, $p < 0.05$)、右手($r = 0.25$, $p < 0.05$)、両手同時動作

課題の右手($r = 0.28$, $p < 0.05$)で、弱い正の相関を認めた。

【結論】これらのパラメータがADやMCIにおける手指運動特徴である可能性が示唆された。

キーワード：アルツハイマー型認知症(AD)、軽度認知機能障害(MCI)、手指運動特徴、指タップ

はじめに

近年の人口高齢化の進展や高齢化に伴う有病率の増大から、わが国では約630万人の認知症患者が存在し、2025年には700万人に達すると推計されている[1]。認知症の患者数は、今後も飛躍的に増大することが予測されており、早急な対策が必要である。

認知症は、アルツハイマー型認知症(Alzheimer's Disease: AD)、脳血管性認知症、レビー小体型認知症の3種類に大きく分類され、中でも5~7割を占めるADは、記憶力の低下と認知機能の進行的な低下を認める疾患と定義されている[2]。最近では、早期診断の重要性から、Petersenら[3]が提唱した正常加齢と認知症の境界域である軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)を対象とした多くの臨床研究が行われている。近年の研究では、MCIを含む認知症の初期段階に歩行障害を呈することが報告されており、初期の運動障害から認知症を検出できる可能性が示唆されてきている[4]。

そこでわれわれは、認知症の運動障害を簡易に評価できる方法として手指の運動(指タップ運動)に着目し、手指の運動機能計測装置(磁気センサ型指タップ装置: UB-1、日立コンピュータ機器株式会社)を用いて認知症患者の手指運動(指タップ運動)に対する予備的研究を進めた。その結果、認知症患者の手指運動特徴を捉える測定値を基にしたパラメータを特定した[5]。この研究では、第一に、AD/MCI群と健常高齢者群の2群において、パラメータの差を比較しており、総移動距離、接触時間の標準偏差、タップインターバルの標準偏差の3項目で統計学的有意差が得られている。第二に、パラメータと認知症の重症度(Mini-Mental State Examination: MMSE)の関連を分

著者連絡先：杉岡純平

国立研究開発法人国立長寿医療研究センターリハビリテーション科部

〒474-8511 愛知県大府市森岡町7-430

E-mail : sugioka@ncgg.go.jp

2020年4月26日受理

利益相反：共著者の佐野佑子と神鳥明彦は株式会社日立製作所の従業員であり、水口寛彦はマクセル株式会社の従業員です。国立長寿医療研究センターは、株式会社日立製作所およびマクセル株式会社と共同研究を実施しています。本研究で使用された装置は、マクセル株式会社から国立長寿医療研究センターに貸与されたものです。

析しており、その結果、総移動距離で正の相関関係にあり、エネルギーバランス、接触時間の標準偏差、タップインターバルの標準偏差、位相差の標準偏差で負の相関関係であったことを示している [5]。

本研究では、①前述のタッピング装置の改良型である UB-2 (図 1) を用い、UB-1 と同様な手指運動特徴の差、および MMSE との関連を確認すること。②予備的研究では AD および MCI を一群化して比較し、早期発見が重要である MCI の検出がどうなのか不明であった。そのため、AD および MCI を分割した 3 群間比較により、MCI の時期から手指運動特徴の変化を検出できるか確認することを目的とした。

対象

1. 患者背景

当センターもの忘れ外来の初診患者で、AD または MCI と診断された患者を対象とした。対象者の内訳は、AD 患者（以下、AD 群）44 名（平均年齢 74±7）、MCI 患者（以下、MCI 群）20 名（平均年齢 77±4）、および健常高齢者（以下、control 群）57 名（平均年齢 74±7）である。control 群は、AD または MCI 患者の付き添いで来院されたご家族で、社会生活が自立しており、もの忘れ外来の受診歴や認知機能に問題がない方を対象とし、解析対象は MMSE[6] が 28 点以上であることを条件とした。また、対象者は全例右利きであった。除外基準は、意識障害、失語症や失行症などの高次脳機能障害、脳卒中などで明らかな麻痺や手指巧緻性障害を呈する者とした。

2. 倫理的配慮

すべての対象者またはその家族に対して、事前に口頭および書面にて本実験の趣旨を十分に説明し、同意を得られた者とした。なお、本研究は、国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会で承認を得ている（承認番号：623-7）。



図 1. 磁気センサ型指タップ装置 (UB-2)

黄色のケーブルは、左手の親指と人差し指に取り付け、赤いケーブルは右手の親指と人差し指に取り付ける。機器本体は PC と接続され、PC 上で指タップ時の波形を確認することが可能。UB-1 よりも軽量で持ち運びが容易。

方法

1. 開診と評価

対象者には、背景情報を取得するための開診票への記入を実施した。また、一般的に認知機能の重症度を定量的に評価可能な MMSE を実施した。

2. 計測方法と計測機器

使用機器は、磁気センサ型指タップ装置 (UB-2、マクセル株式会社) (図 1) を用いた。UB-1 と比較し、軽量で持ち運びが容易な端末である。磁気センサを母指と示指に装着し、指タップ動作（2 指の繰り返し開閉動作）を行う。指タップ運動の課題は、片手（左右）でのタップ動作、両手同時（左右同時のタップ動作）、両手交互（左右交互のタップ動作）を行った（図 2）。各動作計測前に、タップ動作の理解度を確認するため、5 秒程度の練習を 1 回行い、「できるだけ速く行ってください」と教示した。練習後に各課題動作を左手、右手、両手同時動作、両手交互動作の順で行い、15 秒間計測した。使用した磁気センサ型指タップ装置は、指タップ運動において、指の距離を 10 ミリ秒間隔で計測記録した後、44 個のパラメータが算出できる。

予備的研究では、認知症患者の指タップ運動の特徴として、総移動距離や接触時間の標準偏差、タップインターバルの標準偏差、エネルギーバランス、位相差の標準偏差といったパラメータが有用である [5] と報告している。そのため、本研究においても総移動距離、エネルギーバランス、接触時間の標準偏差、タップインターバルの標準偏差、位相差の標準偏差についての分析を行った。総移動距離は、開閉を問わず、2 指が動いた距離の総和。全体的な運動量である。エネルギーバランスは、速度（正值）の 2 乗和積算と、速度（負値）の 2 乗和積算の比。開く動作と閉じる動作の速度バランスである。接触時間の標準偏差は、2 指が閉じている時間のばらつきである。タップインターバルの標準偏差は、タップインターバル（隣り合った 2 つのタップの最小点の時間差）のばらつきである。位相差の標準偏差は、1 回のタップインターバルを 360 度とし、左手と右手がずれた時間角度表示した値のばらつきである。位相差の標準偏差に関しては、両手同時課題と両手交互課題のみ算出されるパラメータである。

3. データの分析方法

手指運動特徴は、計測データより抽出したパラメータ（総移動距離、エネルギーバランス、接触時間の標準偏差、タップインターバルの標準偏差、位相差の標準偏差）について AD 群、MCI 群、control 群の 3 群の平均値の差を Tukey-Kramer 法を用いて多重比較を行った。また、手指運動特徴と認知機能（MMSE）との関連は、Spearman の順位相関係数を用いた。統計的有意水準は $p < 0.05$ とし、統計処理ソフトは、SPSS Statistics ver. 25.0 を使用した。

結果

1. 3 群間のパラメータの比較

分析対象としたパラメータの各群間比較を表 1 に示す。AD 群は control 群と比較し、交互動作以外にお

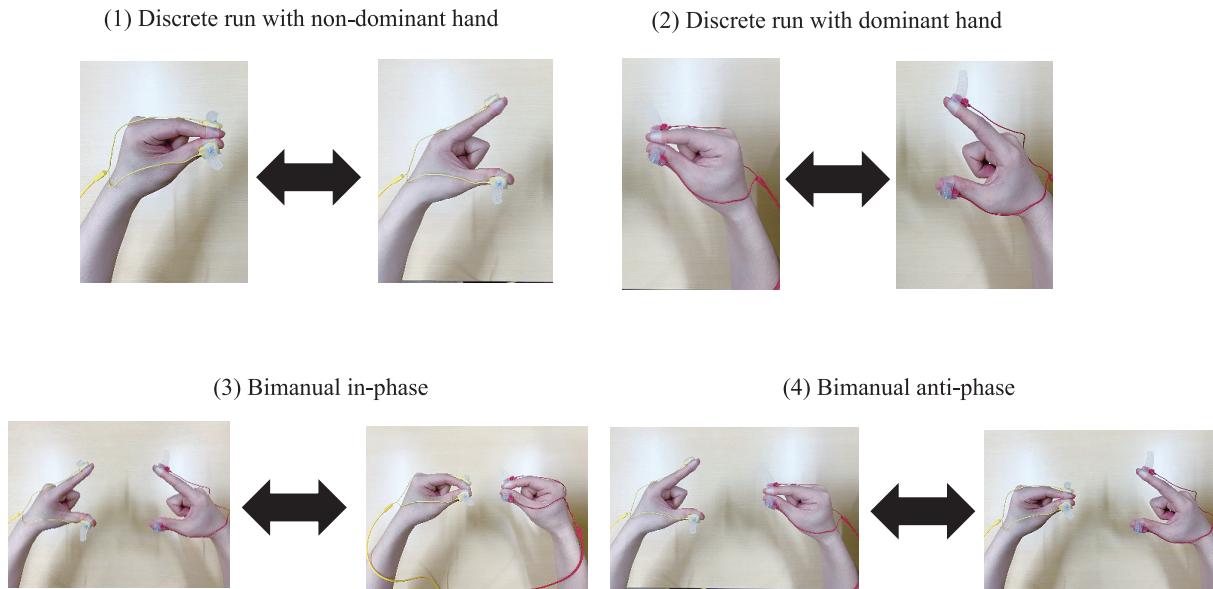


図2. 指タップ運動（母指と示指の開閉運動）

(1) 非利き手動作：左母指と示指で可能な限り速く指タップ運動を行う。(2) 利き手動作：右母指と示指で可能な限り速く指タップ運動を行う。(3) 両手同時動作：両手を同じタイミングで可能な限り速く指タップ運動を行う。(4) 両手交互動作：左右交互に可能な限り速く指タップ運動を行う。上記(1)-(4)は、2指間の距離を3~4 cmに保ち、15秒間実施する。

いて総移動距離の値が有意に小さく、接触時間の標準偏差が有意に大きかった。タップインターバルの標準偏差では、両手同時動作（左右）で有意差を認め、リズムの不整を認めた。また、両手同時動作において、位相差の標準偏差に有意差を認め、両手間のずれのばらつきが大きい結果となった。

MCI群はcontrol群と比較し、接触時間の標準偏差の項目のみ右手動作と同時動作（左手）において有意差を認めた。これらは、AD群とcontrol群間の比較においても有意差を認めた。また、両手交互動作課題では、すべてのパラメータで有意差はみられなかった。AD群とMCI群間の比較においては、すべてのパラメータで有意差を認めなかった。

2. 指タップ運動とMMSEの関係

接触時間の標準偏差において、左手課題で弱い負の相関を認めた($r = -0.28, p < 0.05$)。また、総移動距離において、左手($r = 0.3, p < 0.05$)、右手($r = 0.25, p < 0.05$)、両手同時動作課題の右手($r = 0.28, p < 0.05$)で、弱い正の相関を認めた（図3）。その他のパラメータに関しては相関を認めなかった。

考察

高齢者の手指機能に関する研究では、加齢とともに手指巧緻性や筋力の低下[7, 8]を認め、指タップ動作では、タップ回数が少なく、タップ反応時間が遅い[9]という報告がある。また、認知症患者の手指機能に関する研究では、微細な運動コントロールの低下[10]や健常高齢者と比較し、ADおよびMCI患者では指タップ間隔が長く、タップ回数が少ない[11]という報告がある。

本研究では、AD群とcontrol群において、予備的

研究と同様に、総移動距離、接触時間の標準偏差やタップインターバルの標準偏差といったパラメータで有意差を認めた。また、予備的研究では差異がみられなかつた、位相差の標準偏差といったパラメータでも有意差を認めた。新たに差を認めた要因としては、ADとMCIを分け、3群間での比較を行ったことが考えられる。AD患者においては、指タップ運動時における接触時間の遅延や運動量の低下、リズム不整、両手間のずれが手指運動特徴となる可能性が示唆された。

タブレット端末を用いた先行研究では、タブレット画面上に一定のリズムで表示されるマーカをタッチする課題において、接触時間が健常高齢者よりもADやMCI患者の群で有意に長い結果が得られた[12]といった報告がある。本研究では、MCI群とcontrol群における右手動作と両手同時動作課題にて接触時間の標準偏差に有意差を認めた。AD群とcontrol群間の比較でも有意差を認めており、指タップ運動における接触時間の遅延は、臨床的に手指運動特徴の1つとして考えられるが、より早期の段階であるMCIの時期から特徴的にみられるパターンである可能性が考えられる。また、本研究において接触時間の標準偏差以外のパラメータでMCI群とcontrol群間に有意差が得られなかつた。これらの要因としては、MCI群とcontrol群でサンプルサイズのばらつきが大きかつたことが考えられる。さらに、AD群とcontrol群間の比較において、両手交互課題のみ有意差が得られなかつたが、健常高齢者でも、交互動作は遂行が難しいことや課題遂行順序で最後に行う課題であるため、疲労の影響が考えられる。AD群とMCI群間の比較では、すべてのパラメータで有意差を認めなかつた。この要因としては、ADの重症度による影響が考えられる。対象はもの忘れ外来初診の患者であり、AD群の中には、比較的MCIのレベルに近い対象者が含まれてい

表1. 3群間におけるパラメータの比較

Parameters	Task	Measured value ± SD			p-Value	
		AD	MCI	Control	AD vs. control	MCI vs. control
Total travelling distance	Non-dominant hand	4.515±1.755	4.963±1.595	5.545±1.793	0.013	0.411
	Dominant hand	4.799±1.878	5.347±2.061	6.157±1.515	0.001	0.180
	In-phase					
	Left	4.684±1.888	4.851±1.673	4.851±1.673	0.002	0.057
	Right	4.692±1.683	5.570±1.983	5.846±1.589	0.003	0.805
	Anti-phase					
	Left	4.221±1.723	4.119±1.297	4.981±1.620	0.057	0.103
	Right	4.472±1.904	4.879±1.765	5.200±1.775	0.126	0.777
Energy balance	Non-dominant hand	0.803±0.149	0.808±0.122	0.848±0.129	0.248	0.498
	Dominant hand	0.837±0.165	0.832±0.132	0.823±0.135	0.882	0.967
	In-phase					
	Left	0.769±0.141	0.808±0.145	0.826±0.154	0.141	0.879
	Right	0.801±0.178	0.828±0.105	0.819±0.140	0.827	0.972
	Anti-phase					
	Left	0.638±0.157	0.679±0.193	0.672±0.160	0.576	0.984
	Right	0.598±0.199	0.610±0.172	0.585±0.134	0.917	0.827
SD of contact duration	Non-dominant hand	0.034±0.023	0.030±0.012	0.023±0.009	0.004	0.203
	Dominant hand	0.026±0.015	0.027±0.016	0.019±0.008	0.014	0.018
	In-phase					
	Left	0.029±0.015	0.030±0.011	0.021±0.008	0.005	0.020
	Right	0.025±0.017	0.022±0.007	0.018±0.006	0.020	0.387
	Anti-phase					
	Left	0.058±0.033	0.062±0.036	0.047±0.043	0.329	0.304
	Right	0.065±0.053	0.063±0.054	0.044±0.033	0.063	0.245
SD of inter-tapping interval	Non-dominant hand	0.082±0.206	0.046±0.018	0.033±0.015	0.128	0.919
	Dominant hand	0.049±0.089	0.034±0.016	0.024±0.012	0.066	0.766
	In-phase					
	Left	0.044±0.037	0.042±0.028	0.029±0.012	0.014	0.137
	Right	0.042±0.046	0.031±0.019	0.024±0.011	0.009	0.658
	Anti-phase					
	Left	0.099±0.069	0.102±0.056	0.087±0.149	0.866	0.863
	Right	0.090±0.058	0.103±0.090	0.066±0.046	0.114	0.051
SD of phase difference between the left hand and right hand tapping	In-phase	62.052±80.884	36.112±23.004	35.490±23.022	0.033	0.999
	Anti-phase	73.957±39.360	87.929±112.469	60.704±30.718	0.470	0.146

In comparisons between the AD and Control groups, total travelling distance except for the anti-phase task was significantly smaller and the SD of contact duration was significantly larger in the AD group.

In addition, in-phase task differed significantly for SD of inter-tapping interval and SD of phase difference between left hand and right hand tapping.

The MCI and Control groups showed significant differences in SD of contact duration between the dominant hand task and in-phase task for the left hand.

Values of $p < 0.05$ are shown in red.

た可能性が考えられる。

手指機能と認知機能との関連では、左手課題における接触時間の標準偏差に関して、MMSE と負の相関を認めた。前述したように、接触時間の遅延は MCI の時期から早期にみられる特徴である可能性が高いと考える。さらに、左手、右手、同時動作課題の右手における総移動距離に関して、MMSE と正の相関を認めた。総移動距離のパラメータは、速度やタップ回数の影響を受ける。先行研究では、AD 患者の指タップ速度の低下 [13]、指タップ回数が低下する [11] と報告されており、先行研究と同様の結果となった。そのため、接触時間の標準偏差や総移動距離に関するパ

ラメータは、認知機能の重症化に伴い手指機能に影響を及ぼす要因の一つである可能性が高いと考えられる。

手指の運動には、脳のさまざまな部位や局在が複雑に関連し合っているために、未だ不明確なことが多い。両手間の協調性には脳梁 [14] や大脳基底核 [15] が関与し、リズミカルなタップ動作には、運動野、補足運動野、大脳基底核、視床、小脳などが関与する [16]。さらに AD の初期変化として脳梁の萎縮や脳に微細な変化を生じる [17, 18] と報告されている。そのため、認知症の発症前、もしくは認知症初期段階である MCI の段階から何らかの微細な運動障害を呈している可能性が高いと考える。

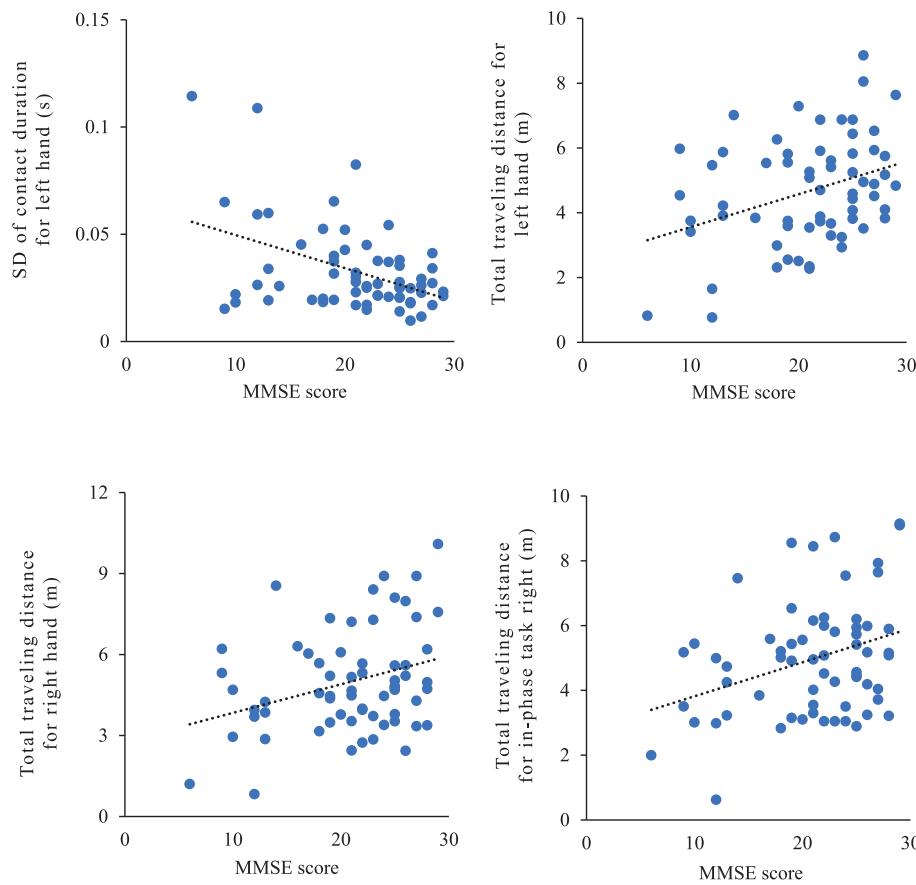


図3. パラメータとMMSEの関連

接触時間の標準偏差において、左手課題で弱い負の相関を認めた ($r = -0.28, p < 0.05$)。また、総移動距離において、左手 ($r = 0.3, p < 0.05$), 右手 ($r = 0.25, p < 0.05$), 両手同時動作課題の右手 ($r = 0.28, p < 0.05$) で、弱い正の相関を認めた。

Perriら [19] は、MCIの被検者を対象とした研究において、認知症への年間移行率は21.4%であったと報告している。また、Davisら [20] は、ADを背景としたMCIへの年間移行率は4%～10%の範囲であると報告している。これらに限らず、移行率に関するさまざまな研究はみられ、一致した見解はないが、MCIである状態の早期発見には臨床的に意義があるといえる。

近年、ADの早期検出には、脳脊髄液中のA β や総タウ、リン酸化タウなどのバイオマーカー [21, 22] やMRI [23] やSPECT [24], PET [25] を用いた検査が知られている。これらの計測には、医療機関であることなど、計測環境に制限があり、被験者への経済的および身体的な負担も生じ、さらには計測や分析に時間を要す。しかし、本研究で使用した計測装置では、被験者への負担も少なく、環境に左右されることもなく、簡便に計測することが可能である。

今回、磁気センサ型指タップ装置を用いてAD群、MCI群、control群における差を総移動距離やエネルギーバランス、接触時間の標準偏差、タップインターバルの標準偏差、位相差の標準偏差、といった項目に焦点を絞って分析を行った。これらのパラメータで、AD群とcontrol群の比較において有意差を認め、さらに、MCI群とcontrol群の比較で接触時間の標準偏差に有意差を認めた。これらのパラメータがADやMCI

における手指運動特徴を捉える評価の1つとして使用できる可能性が示唆された。

本研究の限界は次のとおりである。①MCI群のサンプルサイズが少なく、各群でのサンプルサイズ間にばらつきがあったこと。②認知症の重症度に対する評価法として、Clinical Dementia Rating(CDR) [26] などがあるが、本研究では重症度別の検討ができていないこと。③MCIのタイプについては詳細な検討がなされていないこと。④認知症では、注意・遂行機能の低下 [27] と報告されているが、本研究においては検討がなされていないこと。⑤指タップ運動時における脳機能についての詳細な分析がなされていないこと。⑥対象者個人の疲労や筋持久性の影響については検討できていないことがあげられる。サンプルサイズに関して、研究結果よりMCI群とcontrol群間のp値が0.1であるもの（総移動距離における右手と交互動作課題の左手、タップインターバルの標準偏差における同時動作課題の左手と交互動作課題の右手）に関してサンプルサイズの分析を行うと、総移動距離の右手では各66名、総移動距離の交互動作課題（左手）では各43名、タップインターバルの標準偏差の同時動作課題（左手）では各45名、タップインターバルの標準偏差の交互動作課題（右手）では各60名ずつ必要であることがわかった。

今後の研究においては、対象者の数を増やすとともに

に、認知症患者の手指運動障害を捉える検出度の高いパラメータを検出し、認知症やMCIの早期診断ツールとしての可能性を検討していきたい。

謝辞

本研究は、JSPS科研費JP19K11339の助成を受けたものです。

文献

1. Cabinet Office. See the 2016 White Paper on Aging Society (whole version). Available from https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/html/zenbun/s1_2_3.html (cited Jan 15, 2020).
2. Giri M, Zhang M, Lü Y. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 665–81.
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–8.
4. Dodge HH, Mattek NC, Austin D, Hayes TL, Kaye JA. In-home walking speeds and variability trajectories associated with mild cognitive impairment. *Neurology* 2012; 78: 1946–52.
5. 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.
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
7. 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.
8. Martin JA, Ramsay J, Hughes C, Peters DM, Edwards MG. Age and grip strength predict hand dexterity in adults. *PLoS One* 2015; 10: e0117598.
9. Cousins MS, Corrow C, Finn M, Salamone JD. Temporal measures of human finger tapping: effects of age. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 59: 445–9.
10. Yan JH, Dick MB. Practice effects on motor control in healthy seniors and patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2006; 13: 385–410.
11. Roalf DR, Rupert P, Mechanic-Hamilton D, Brennan L, Duda JE, Weintraub D, et al. Quantitative assessment of finger tapping characteristics in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *J Neurol* 2018; 265: 1365–75.
12. Suzumura S, Osawa A, Maeda N, Sano Y, Kandori A, Mizuguchi T, et al. Differences among patients with Alzheimer's disease, older adults with mild cognitive impairment and healthy older adults in finger dexterity. *Geriatr Gerontol Int* 2018; 18: 907–14.
13. Camicioli R, Howieson D, Oken B, Sexton G, Kaye J. Motor slowing precedes cognitive impairment in the oldest old. *Neurology* 1998; 50: 1496–8.
14. Kennerley SW, Diedrichsen J, Hazeltine E, Semjen A, Ivry RB. Callosotomy patients exhibit temporal uncoupling during continuous bimanual movements. *Nat Neurosci* 2002; 5: 376–81.
15. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996; 50: 381–425.
16. Dhamala M, Pagnoni G, Wiesenfeld K, Zink CF, Martin M, Berns GS. Neural correlates of the complexity of rhythmic finger tapping. *Neuroimage* 2003; 20: 918–26.
17. Anand 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.
18. Kara F, Hofling 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.
19. Perri R, Serra L, Carlesimo GA, Caltagirone C. Preclinical dementia: an Italian multicentre study on amnestic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 289–300.
20. Davis M, O'Connell T, Johnson S, Cline S, Merikle E, Martenyi F, et al. Estimating Alzheimer's disease progression rates from normal cognition through mild cognitive impairment and stages of dementia. *Curr Alzheimer Res* 2018; 15: 777–88.
21. Agarwal R, Tripathi CB. Diagnostic utility of CSF tau and A β (42) in dementia: a meta-analysis. *Int J Alzheimers Dis* 2011; 2011: 503293.
22. Ahmed RM, Paterson RW, Warren JD, Zetterberg H, O'Brien JT, Fox NC, et al. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1426–34.
23. 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.
24. Yeo JM, Lim X, Khan Z, Pal S. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 263: 539–52.
25. Pike KE, Ellis KA, Villemagne VL, Good N, Chételat G, Ames D, et al. Cognition and beta-amyloid in preclinical Alzheimer's disease: data from the AIBL study. *Neuropsychologia* 2011; 49: 2384–90.
26. Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 637–9.
27. Sobol NA, Hoffmann K, Vogel A, Lolk A, Gottrup H, Høgh P, et al. Associations between physical function, dual-task performance and cognition in patients with mild Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* 2016; 20: 1139–46.