

節反応の低下，⑤老人環などが認められる。

目のレンズの働きをしている水晶体は，その弾力性によって遠近のものがみられるように焦点を調節する。年をとるにしたがって水晶体は硬くなり，60～65歳になると水晶体の弾力性は全くなくなり，眼鏡を換える必要もなくなってしまう。

高齢者の眼疾患で最も問題になるのは白内障，緑内障である。

### 白内障

白内障

白内障は，水晶体が白く濁ってくる病気で，「白そこひ」ともいわれ高齢者の目の病気の中では最も多いものである。視力低下が著しく，手術を必要とする白内障は60歳以上の3%ぐらいに達する。老人性白内障の治療としては，薬剤の点眼がその予防や初期の白内障に用いられるが，進行した白内障にはその効果は期待しがたく，視力の低下が著しい場合は手術が必要となる。白内障の手術はめざましく進歩し，最近では水晶体<sup>のう</sup>囊外摘出術（水晶体囊の中身の皮質と核を取り除く）に人工水晶体（眼内レンズ）挿入術を組み合わせたものがある。

### 緑内障

緑内障

緑内障は眼圧の上昇によって起こる病気である。白内障よりも頻度は少ないが高齢者によくみられ，たいていの場合無症状に経過し，次第に視力を失うこともある。早期の治療が必要で高齢者は定期的に眼圧の検査を受けることが勧められる。

## 2 耳

### 老人性難聴

老人性難聴

年齢とともに耳は聞こえにくくなる。音を感じるのは内耳の<sup>かぎゅう</sup>蝸牛にある感覚細胞で，老人性難聴は感覚細胞の数が減るのが原因の一つと考えられる。一般にはまず高音の方が聞き取りづらくなり，進むと低音の方も聞こえが悪くなる。高齢者は音は聞こえるが内容が聞き取れないという現象が起こり，また難聴には耳鳴りを伴うことが多い。

高齢者が難聴を訴える場合，老人性難聴のほか，<sup>じこう</sup>耳垢栓や<sup>しんしゅつ</sup>滲出性中耳炎も考えられ，急に生じた難聴は耳鼻科で検査を受けることが必要

である。

老人性難聴に対しては積極的な治療はないのが現状である。QOLを充実させるために補聴器の使用が勧められるが、音は拡大するものの響いたり低音の雑音ばかりが大きく聞こえるなどの問題が生じることもある。難聴による日常生活上の不便に対しては、周囲のものがゆっくり大きな声で話す気配りが必要である。また、補聴器の使用によって最初話の聞き取りが思ったほど改善しなくても、あきらめず長い時間をかけて慣れて使っていくように援助すべきである。

### 3 味覚・歯

#### 味 覚

味を感じる舌の味蕾細胞も年齢とともに減る。また唾液の分泌も少なくなると、食事がおいしくなくなってしまう。塩辛さの味覚感覚も著しく低下し、20歳代に比べて60歳以上の人では、同じ塩辛さを感じるのに平均4倍もの食塩を必要とする。若いころと同じ味覚を求めていると、佃煮や塩昆布、梅干、漬物などの塩辛いものをとりすぎ、高血圧症やむくみの原因となる。レモンや酢などの酸味あるいは塩分を含まないスパイスなどで食欲を出す工夫をする。

#### 歯

歯もまた年とともに抜け落ち、70歳代では平均14本、80歳代では平均8本になってしまう。しかし、これは虫歯や歯槽膿漏などの歯の病気によるものがほとんどで、歯の手入れを怠った長年の結果であり、決して加齢のみが原因とはいえない。歯ブラシはもちろん、最近ではデンタルフロスやデンタルテープなどの便利な物も出ており、歯の手入れが肝心である。

義歯（入れ歯）を使う際には、掃除を常に心がける。そうでないと、残りの歯も容易にう歯（虫歯）になって抜け落ちることになる。義歯が合わないときは早めに主治医と相談することが必要である。歯の栄養であるカルシウムも多くとることが勧められる。

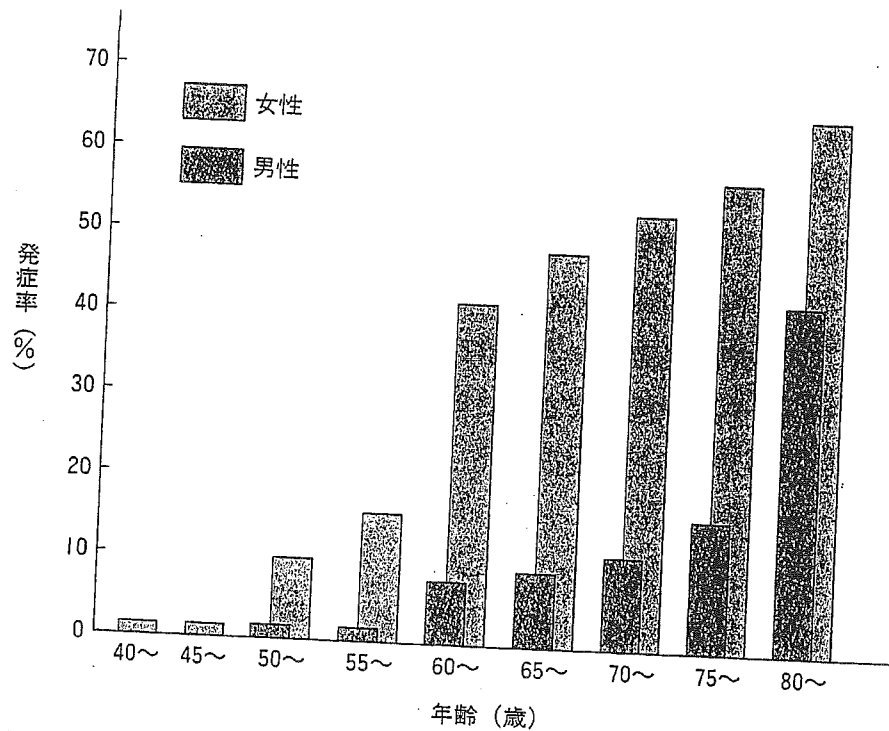
## 4 骨粗鬆症

骨粗鬆症

年をとると骨量が減少し、骨折を起こしたり、骨折しやすい状態になる。これは骨粗鬆症しょうと呼ばれ、その原因となる基礎疾患の有無により原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症の二つに大別される。原発性骨粗鬆症のほとんどは閉経後の女性あるいは高齢者によくみられる退行期骨粗鬆症である。

日本人における骨粗鬆症の頻度は、図3-1に示すように女性では閉経期以後の50歳代から、男性では80歳代から急に増加し、高齢者には非常に高頻度にみられる。

図3-1 骨粗鬆症年齢別発症率



資料 井上哲郎『Geriatric Medicine』27, 610~614頁, 1989.

### 原因

病気の原因については多くの因子が関与している。すなわち、カルシウム摂取不足、活性型ビタミンDの不足、副甲状腺ホルモン（骨を溶かす作用をもつ）の過剰、カルシトニン（骨が溶けるのを抑える作用をもつ）の分泌予備機能の低下、女性ホルモンの低下、運動不足、栄養不足などが関与すると考えられている。

## 症 状

本症の主な症状は脊椎の<sup>せきつい</sup>圧迫骨折による腰背部痛である。転倒したり、荷物を急に持ち上げたりしたときに激しい痛みが起こる。圧迫骨折のため背が少し低くなり、また背中が丸く姿勢が悪くなり、長時間歩いたりすると腰背部痛が起こるようになる。大腿骨頸部も骨折しやすい部分で、骨折すると歩行ができなくなり、早急な手術治療が必要となり、放置すると全例が寝たきり状態となる。

## 診 断

診断はX線検査で骨粗鬆症に特徴的な変化を認め、他の疾患、例えば悪性腫瘍の骨転移、副甲状腺機能亢進症<sup>こうしん</sup>などを除外すればよい。最近では骨塩定量分析装置やCT スキャンなどにより骨塩量を測定する方法も用いられており、これらは本症の進展予防や経過観察にも有用である。平成12年度、日本骨代謝学会<sup>★1</sup>において原発性骨粗鬆症の新しい診断基準案が発表されている。

## 治療と予防

骨量は成長期を過ぎても増加を続け、30～40歳代に最大量に達し、以降は加齢とともに減少する。骨粗鬆症に対する根本的な対策は、若いときからの予防で、骨量頂値 (peak bone mass) をできるだけ高く維持することであり、すでに骨粗鬆症をもった患者への治療と同様、運動、カルシウムの多い食物 (牛乳、チーズ、大豆、豆腐、小魚、海藻類) をとること、冬は積極的に太陽に当たることなどが重要である。薬剤としては活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤、女性ホルモン (エストロール)、カルシトニン製剤、イプリフラボン、ビタミンK<sub>2</sub>、ビスホスホネート、たんぱく同化ステロイドなどが用いられている。大腿骨頸部 (足の付け根の部分) に骨折を起こした場合は早期の整形外科的な治療が必要となる。

★1——日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会により提言された。骨密度定量を基準として骨粗鬆症を、骨塩定量値が若年成人女性平均値の70%未満の例とし、また、これに次ぐ例を骨量減少 (X骨塩定量値が若年成人女性平均値の70%以上80%未満) として骨粗鬆症の予備群として注意を喚起している。

## 5 痴 呆

### ピック病

進行性限局性脳萎縮。老年期痴呆の一種で初老期から老年期にかけて発症する。アルツハイマー型老年期痴呆と異なり、記憶力障害よりも行動異常や性格変化が前景に立つ痴呆であり、場所や時間のオリエンテーションは保たれている場合が多い。同じ言葉の繰り返しなどの特徴的な症状を示す。前頭葉あるいは側頭葉に先端部優位の限局性の萎縮が認められ、病理学的にはピック嗜銀球を認めるもの、神経細胞質内色素融解を伴う腫大神経細胞を認めるもの、神経細胞脱落とグリオーシスを認めるものなどがある。孤発性のものが多いが、一部に家族性発症のものも認められる。詳細な病因はわかっていない。

### ウェルナー症候群

早老症の一つで、常染色体劣性遺伝性を示す。白髪あるいは禿頭、皮膚の強皮症様変化、両側性若年性白内障、低身長、性腺機能低下、糖尿病などの老化症状を20~30歳代で呈し、平均寿命は50歳前後である。欧米に比しわが国に多く、1000人以上の患者が存在すると考えられている。最近その原因がDNAの二重螺旋を解きほぐす酵素ヘリカーゼの遺伝子異常であることが明らかとなった。

### パーキンソン病

痴呆とは、「一旦は正常に発達した知能が、後天的に器質的な病変によって低下した状態」であり、日常生活に何らかの支障を来す程度の知的能力が低下することをいう。原因別では脳血管性痴呆（脳の動脈硬化に基づく血管性病変によって脳組織が障害された結果として生じる）が約30%、アルツハイマー型痴呆（原因は不明であり、脳の老化が病的に早く進行すると考えられる）が約40%で両者の混合も知られている。ただ健常者の物忘れ、せん妄、うつ病など、痴呆と間違われやすい病態や、正常圧水頭症や内科疾患、全身疾患に伴う痴呆、各種薬剤によるものなど治療可能なものもあるため、その鑑別には注意が必要である。痴呆は加齢とともに増加する。85歳以上になると約25%が痴呆を呈し、その約20%が入院または施設入所、残り5%が在宅介護をうけている。今後の最も重要な社会的問題である。

## 6 パーキンソン病

パーキンソン病は、1817年、J. Parkinsonが振戦麻痺<sup>しんせんまひ</sup>として報告したことにはじまる。病因については中脳黒質の病変のため、ドーパミンの産生が減少し、それにより黒質線状体系の神経系の機能障害が引き起こされることによる。

日本における有病率は厚生労働省研究班の報告によると10万あたり50人であり、40~65歳に発症するものが多い。

### 症 状

症状は手のふるえ（振戦）、歩行がスムーズでなくなる、動作が鈍くなる、表情が乏しくなる（仮面様顔貌<sup>がめんぼう</sup>）などである。本症候群の三大特徴として振戦、筋固縮、動作緩慢があげられているが、筋肉のこわばり（筋固縮）により、歩行障害、前かがみの姿勢、仮面様顔貌などが引き起こされる。また肘や膝<sup>ひじ ひざ</sup>などの関節を曲げ伸ばしたときに関節のこわばりがある。歩行障害は小刻み歩行、両腕を振らない、第一歩が踏み出せない、しだいに前のめりで早足となり時には転倒する、

急に止まれない、急に方向転換ができないなどの特徴的な異常を示す。このほかの症状として、よだれ、脂ぎった顔、立ちくらみ、便秘などがある。

## 診 断

診断は手のふるえ、筋固縮、<sup>かどう</sup>寡動・無動、前かがみ姿勢などがあり、特に誘因がないとき本症と診断される。ある種の精神安定剤や胃腸薬などによりパーキンソン病様の症状を示すことがあるので、薬剤を服用しているときにはどのような薬剤を飲んでいるか確認することが重要である。この場合には、関係する薬剤の服用を中止することで症状は消失する。

経過は、徐々に進行してゆき、日常生活に介助を要するようになり、さらには寝たきりになるが、各症状の発現程度や進行は症例ごとに異なり、また片側性にはじまることを特徴としている。最近の治療法の進歩で、よい状態を長期間維持できる例が増えてきている。

## 治 療

治療法の一つにL-ドーパがある。L-ドーパは脳内に入ってドーパミンとなって作用する。L-ドーパは悪心などの副作用もあるが、L-ドーパが肝で分解されるのを抑制するドーパ脱炭酸酵素阻害剤との併用で投与量を5分の1に減らすことができ、副作用を弱めることができるようになってきている。このほかに、神経細胞に貯留されているドーパミンを放出させるアマンタジン、脳内でのアセチルコリンとドーパミンのアンバランスを是正するためにアセチルコリンの作用を抑制する抗コリン剤などが治療に用いられている。

薬物性パーキンソン病向精神薬あるいは腸管運動改善薬として用いられるベンザミド系薬物（チアプリド、スルピリド、メトクロプラミド、ドンペリドン、シサプリド）、及び脳循環改善薬として用いられるある種のカルシウム拮抗薬（フルナリジン、シナナリジン、ジルチアゼム）などドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用を有する薬物の長期服用にてパーキンソン病様症状が出現することがある。薬物性パーキンソン病では、服用後発症が比較的速やかであること、左右両側同時に出現することが多い。振戦よりも動作緩慢・歩行障害の症状が目立つ、口腔ジスキネジアを時に伴う、薬物の中止により症状が改善するなどの特徴を有する。

## 7 脱 水 症

赤ん坊と同じく高齢者は極めて脱水症になりやすい。夏の暑い盛り  
の高齢者の死因の一部に、この脱水症が関係している場合も多い。

高齢者になると体の水分調節に重要な細胞の中の水分量が減少し、体内の水不足が起こると、すぐに水が補給されない限りその状態に耐える能力が低下してくる。また腎臓の機能も低下し、比較的薄い尿を

脱水症

多量に出すようになって脱水が起こりやすくなり、さらに高齢になるとのどが渴いたことを知覚する渴中枢の機能が低下してしまう。また、高齢者では運動機能の障害のため便所に行くのがおっくうになり、また、おむつをしている高齢者では周りの人に迷惑をかけたくないので、できるだけ水分をとらないように自ら努力してしまうこともある。

脱水症がひどくなると、食欲がなくなったりむかついたりし、水分がよけいとれなくなる。さらに著明な脱水症を起こすと、意識障害を起こしたり、血液が濃縮されて脳梗塞や心筋梗塞を起こしたりする。悪循環に陥った脱水症は、点滴で水分や電解質を補給する以外に方法はない。

脱水症の予防には普段から十分水分をとることである。また健康なときの体重を本人や周囲のものが知っておくことは脱水症が起こった場合、体重の急激な減少により水分の不足量を知る手がかりとなるので重要である。

## 8 貧 血

貧 血

貧血とは赤血球中の酸素を運搬する赤い色素であるヘモグロビンの濃度が正常値以下に低下した場合、すなわち男性なら 12.5g/dl 以下、女性なら 11.5g/dl 以下の場合をいう。動悸、息切れ、立ちくらみ、易疲労感、倦怠感、頭重感、頭痛、顔面蒼白、眼瞼結膜の蒼白などの症候が認められる。高齢者の貧血は各種の原因で起こるが、約半数は感染症、悪性腫瘍、膠原病などの慢性炎症に伴うもので、この場合の貧血の程度はヘモグロビン 8~11g/dl 程度の軽いものがほとんどで、正球性正色素性ないし軽度の小球性低色素性を示す。また栄養分としての鉄が不足して起こる鉄欠乏性貧血では、さじ状爪、舌炎を伴うことがあり、また小球性低色素性を示し、鉄剤の補給が必要となる。消化管の潰瘍や腫瘍、痔からの出血、女性では子宮筋腫、悪性腫瘍などの婦人科疾患による出血などによる貧血は高度となることもあり、健診・検診時の便潜血検査、婦人科検査が早期発見に有用である。高齢者では、腎機能低下による腎性貧血も多くなり、血清クレアチニン値、尿素窒素値が高くなることから診断できる。その他、葉酸、ビタミン B<sub>12</sub> (胃切除) の欠乏時、甲状腺機能低下症、肝疾患、溶血性貧血、多

発性骨髓腫・赤芽球癆<sup>ろ</sup>、白血病などの血液細胞系の悪性腫瘍、あるいは薬物の副作用として起こる不良性貧血なども認められる。

## IV 高齢者の性

加齢現象は一般に個人差が顕著であるが、性機能の個体差もまた大きなものがあるので、高齢者の性的問題を限られた紙数の中で要約することは不可能である。しかし、以下のことは高齢者の性問題を考えるうえでの基本的事項として重要であろう。

- ① 高齢者の性的意欲には極めて大きな個人差はあるが、男女を問わず、高齢者といえども性的意欲は一般的に無視できないものがある。
- ② 年齢相応の適度の性行為の保持は、身体的精神的老化を遅らせるうえで好影響を及ぼす。
- ③ 脳卒中後遺症や関節リウマチなどの関節障害者でも、性交時体位の工夫で困難は克服できる。
- ④ 性交時にみられる狭心症状、呼吸困難などは適切な内科的治療で軽快しうる。
- ⑤ 性交時に要する体力は、普通の階段を昇る程度のエネルギー消費量でしかない。この点は誤解が大きい。
- ⑥ 高齢男性の勃起障害の原因としては、糖尿病と降圧剤（ $\beta$ -遮断剤とサイアザイド利尿剤が多い）、アルコール依存症などがある。
- ⑦ 高齢女性の性的困難の原因の最大のもの、女性ホルモンレベルの低下→膣湿潤化不全→性交痛であるが、これには女性ホルモン補充療法が有効である。
- ⑧ 以上の身体的条件よりも重要視すべきことは、精神心理的要因であろう。夫婦間のいたわりや愛情などが特に重要である。そして、社会が高齢者における性の意義の理解という点で、いまだ余りに非肯定的姿勢をもちすぎている懸念はぬぐえない。



予防とつきあい方  
シリーズ

監修  
荻原俊男

大阪大学大学院医学系研究科  
内科学講座(老年・胃腸内科学)教授

# 老年病・認知症 ～長寿の秘訣～



メヂカルレビュー社

# 8

## 骨・関節

### 1. 老化にともなう骨の変化と病気

高齢になるにしたがって背中が丸く変化していきますが、これは**脊椎の老化**にともなう変化です。老化にともない椎骨は脆弱となり前方の厚さが薄くなり、横からみると台形を呈するようになります。また、進行すると**圧迫骨折**が発生し三角形に近い形となります。このような脊椎骨の変化によって、加齢にともない背中は丸く変化していきます。

#### 骨粗鬆症の診断基準

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、**原発性骨粗鬆症**と診断する

#### 1. 脆弱性骨折あり

(低骨量が原因で発生した脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端などの非外傷性骨折)

#### 2. 脆弱性骨折なし

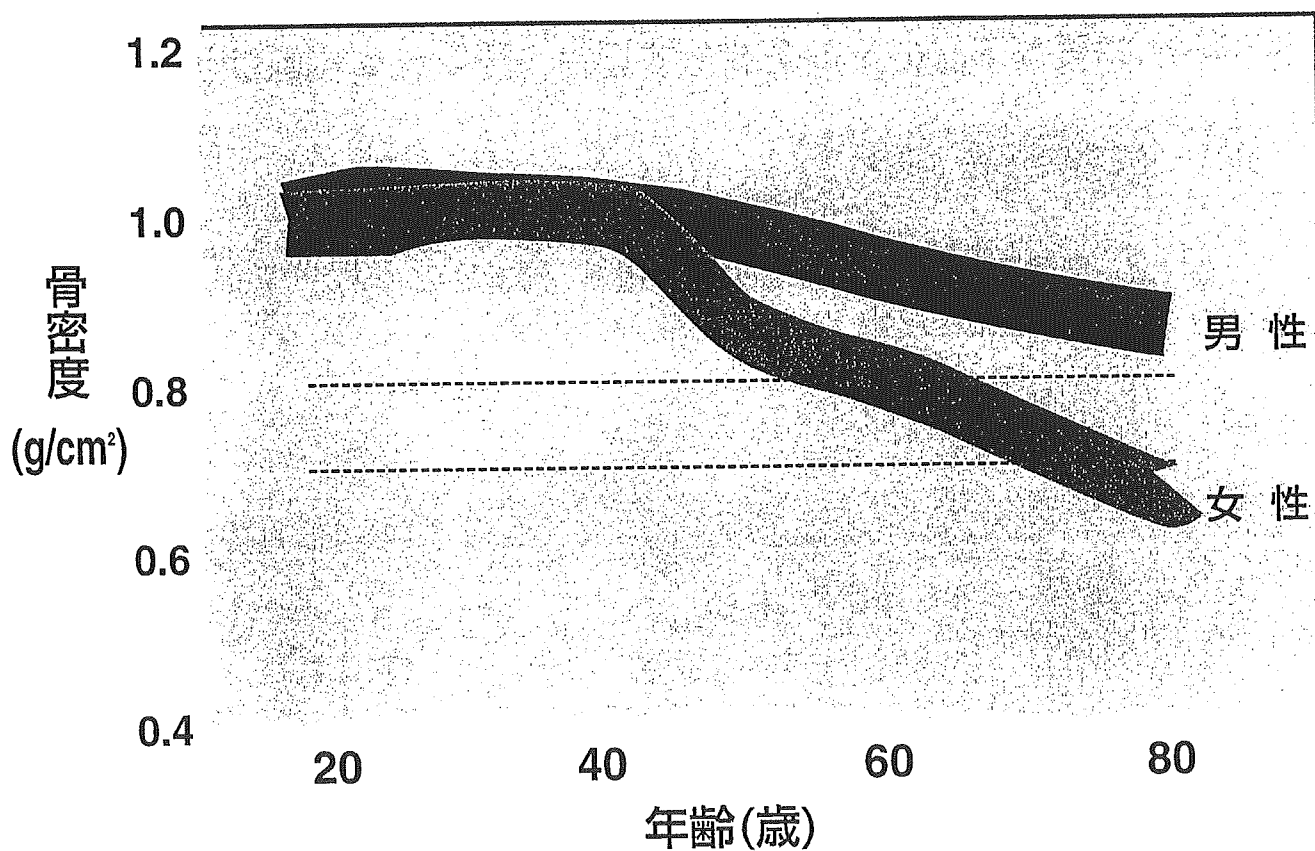
判定	骨密度値	脊椎の骨粗鬆症変化
正常	80%以上	なし
骨量減少	70%以上80%未満	疑いあり
骨粗鬆症	70%未満	あり

\* : 20~44歳の若年成人の平均値に対する割合(原則として腰椎骨密度を用いる).  
 \*\* : 脊椎X線検査における骨萎縮性変化.

(折茂 肇ほか：原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版).  
 日骨代謝誌 18:76-82, 2001 より改変引用)

骨の強さをあらわす骨量は、一般的に脊椎骨(腰椎)の**骨密度**で示されます。50歳ごろより骨量は徐々に低下していきませんが、女性では閉経後に骨量の低下が急速に進行します。若年成人の骨量に比較して、**骨密度**が80%未満となると骨量減少とされ、70%未満となると**骨粗鬆症**と診断されます。日本人女性では、骨粗鬆症の有病率は高く50歳代で10%を超え、80歳代では半数以上が骨粗鬆症と推測されています。一方、男性では50歳代では数%ですが、80歳を超えると約20%に増加します。

このような骨量の減少は、多くの場合は生理的なものであり原発性骨粗鬆症と呼ばれます。そして、骨量の減少した状態は脊椎の圧迫骨折、大腿骨頸部骨折、橈骨遠位端骨折などを引き起こします。とくに、大腿骨頸部骨折は寝たきりの原因の6~10%を占め、脳卒中(20~40%)に次いで多い寝たきりの原因疾患となっています。**骨粗鬆症**は、多くの場合は自覚症状はありませんが、**寝たきり**予防のためにも早期から検査を受け、必要に応じて治療すべき疾患です。



加齢にともなう骨量変化

予防とつきあい方  
シリーズ

監修  
荻原俊男

大阪大学大学院医学系研究科  
内科学講座(老年・胃腸内科学)教授

# 老年病・認知症

## ～長寿の秘訣～



メディカルレビュー社



## 2. 骨粗鬆症

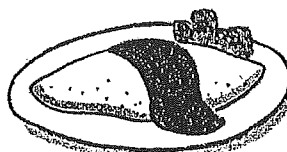
骨粗鬆症は、多くの場合は無症状のため、骨折が発生する前に発見するためには、医療機関を受診する必要があります。脊椎などのレントゲン検査や、骨量の測定によって診断をすることが可能です。

骨粗鬆症を予防するためには、骨の原料となるカルシウムの摂取が大切です。厚生労働省の「日本人の食事摂取基準 2005 年度版」では、70 歳以上では男性で1日 750 mg、女性で1日 650 mg のカルシウムの摂取が必要とされています。カルシウムは牛乳などの乳製品、魚介類、海草・青菜などの野菜や大豆製品に多く含まれていますので、これらの食材を毎日摂取するように心がけるようにしましょう。

### 乳製品



牛乳



チーズオムレツ

### 魚介類



いわしのつくね



ワカサギのマリネ

### 野菜・海草・大豆製品



切り干し大根のサラダ



豆腐のエビあんかけ

## カルシウムの多い食事

また、摂取したカルシウムを体内で有効に骨量増加に使うためには、ビタミンDの働きも重要です。ビタミンDは皮膚で日光の作用によって活性化されますので、屋外の適度な散歩も骨粗鬆症予防には有効です。しかも、適度な運動は骨に適度な刺激を与え、骨量を維持するうえでたいへん有効です。

このような予防にもかかわらず骨粗鬆症と診断された場合には、内服による治療を行うこととなります。現在、骨粗鬆症治療に用いられている薬剤としてビスフォスフォネートがあり、骨量増加に効果があります。このほかにも活性型ビタミンD<sub>3</sub>、ビタミンK<sub>2</sub>、エストロゲン製剤、カルシトニン製剤などがあります。これらの薬剤のなかには、副作用に注意が必要なものや内服の仕方に注意が必要なものもあり、受診した医療機関で内服薬についての注意をよく聞いておくとよいでしょう。

### 日本で用いられている骨粗鬆症治療薬

薬 剤	一 般 名	商 品 名	骨量増加または減少抑制作用	骨折予防効果
カルシウム	アスパラギン酸カルシウム グルコン酸カルシウム 乳酸カルシウム	アスパラCA <sup>®</sup> カルチコール <sup>®</sup> 乳酸カルシウム <sup>®</sup>	不 明	不 明
女性ホルモン	エストリオール 結合型エストロゲン エストラジオール	エストリール <sup>®</sup> 、ホーリン <sup>®</sup> プレマリン <sup>®</sup> エストラタームM <sup>®</sup> 、エストラーナ <sup>®</sup>	あ り	あ り
エストロゲン受容体調整薬	塩酸ラロキシフェン	エビスタ <sup>®</sup>	あ り	あ り
たんぱく同化ホルモン	メスタノロン メテノロン デカン酸ナンドロロン	メサノロン <sup>®</sup> プリモボラン <sup>®</sup> デカ・デュラボリン <sup>®</sup>	不 明	不 明
活性型ビタミンD <sub>3</sub>	アルファカルシドール カルシトリオール	アルファロール <sup>®</sup> 、ワンアルファ <sup>®</sup> ロカルトロール <sup>®</sup>	あ り	あ り
カルシトニン	エルカトニン サケカルシトニン	エルシトニン <sup>®</sup> (20単位) サーモトニン <sup>®</sup> 、カルシトラン <sup>®</sup>	あ り (エルシトニンのみ)	不 明
イブリフラボン	イブリフラボン	オステン <sup>®</sup>	あ り	不 明
ビタミンK <sub>2</sub>	メナテトレノン	グラケー <sup>®</sup>	あ り	あ り
ビスフォスフォネート	エチドロン酸 二ナトリウム アレンドロン酸 ナトリウム水和物 リセドロン酸 ナトリウム水和物	ダイドロネル <sup>®</sup> フォサマック <sup>®</sup> 、ボナロン <sup>®</sup> アクトネル <sup>®</sup> 、ベネット <sup>®</sup>	あ り	あ り

- 19) Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, Matsuda H, Nemoto K, Imabayashi E, Yamada M, Iwamoto T, Arima K, Asada T: The prediction of rapid conversion to Alzheimer' s disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *NeuroImage* 28: 1014-1021, 2005.
- 20) Kikawada M, Watanabe D, Kimura A, Hanyu H, Serizawa H, Iwamoto T: Autoimmune hemolytic anemia in an elderly patient with primary Sjögren' s syndrome. *Internal Medicine* 44: 1312-1315, 2005.
- 21) Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Iwamoto T: Differences in MR features of the substantia innominata between dementia with Lewy bodies and Alzheimer' s disease. *J Neurol* 252: 482-484, 2005.
- 21) Shimizu S, Hanyu H, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K: Differentiation of Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer' s Disease Using Brain SPECT. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20; 25-30, 2005.
- 22) Kikawada M, Iwamoto T, Takasaki M: Aspiration and Infection in the elderly -  
Epidemiology, Diagnosis and Management. *Drugs Aging* 22: 115-130, 2005.
- 23) Iwamoto T, Fukuda S, Kikawada M, Takasaki M, Imamura T: Prognostic implications of swallowing ability in elderly patients after initial recovery from stroke. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 60A: 120-124, 2005.
- 24) Kikawada M, Iwamoto T, Takasaki M: Aspiration and Infection in the elderly - Epidemiology, Diagnosis and Management. *Drugs Aging* 22: 115-130, 2005.
- 25) Shimizu S, Hanyu H, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K: Differentiation of Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer' s Disease Using Brain SPECT. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20; 25-30, 2005.
- 26) Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Iwamoto T: Differences in MR features of the substantia innominata between dementia with Lewy bodies and Alzheimer' s disease. *J Neurol* 252: 482-484, 2005.

#### 葛谷雅文

- 27) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: A cross-sectional and longitudinal analysis in a large Japanese cohort. *Atherosclerosis*. 2006 Mar;185(1):183-90.
- 28) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Preproghrelin Leu72Met variant

## Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography

Kentaro Hirao<sup>a,d</sup>, Takashi Ohnishi<sup>a</sup>, Hiroshi Matsuda<sup>a,b</sup>, Kiyotaka Nemoto<sup>a,c</sup>, Yoko Hirata<sup>a</sup>, Fumio Yamashita<sup>c</sup>, Takashi Asada<sup>c</sup> and Toshihiko Iwamoto<sup>d</sup>

**Objective** The cause of the reduced regional cerebral blood flow (rCBF) in the posterior cingulate cortex in the early stage of Alzheimer's disease has not been clarified. In Alzheimer's disease, the posterior cingulate cortex itself shows little neuropathologic degeneration, and a hypothesis explaining such a discrepancy is that the functional impairment in the posterior cingulate cortex reflects remote effects caused by degeneration in distant but connected areas, such as the entorhinal cortex. To test the hypothesis, we investigated the functional connectivity between the entorhinal cortex and posterior cingulate cortex.

**Methods** Sixty-one patients with probable Alzheimer's disease at a very early stage and 61 age-matched healthy controls underwent both brain structural magnetic resonance imaging (MRI) and single-photon emission computed tomography (SPECT). Voxel-based morphometry was performed on MRI data to identify clusters of significantly reduced grey matter concentration in patients with Alzheimer's disease relative to controls, which were set as volumes of interest (VOIs) for correlation analyses of SPECT images. We then used adjusted rCBF values in the VOIs as covariates of interest in statistical parametric mapping.

**Results** Voxel-based morphometry demonstrated a significant reduction in grey matter concentration in the bilateral entorhinal cortex in Alzheimer's disease. A positive correlation between rCBF in the entorhinal cortex as VOI and that in the limbic and paralimbic systems, including the

posterior cingulate cortex, anterior cingulate cortex, lingual gyri and left middle temporal gyrus ( $P < 0.001$ ), was observed in Alzheimer's disease. Control subjects also showed a similar correlation in the limbic and paralimbic systems, but not in the posterior cingulate cortex.

**Conclusion** These results indicate that rCBF changes in the posterior cingulate cortex may be closely related to those in the entorhinal cortex in patients with Alzheimer's disease, thereby supporting the 'remote effect' hypothesis. *Nucl Med Commun* 27:151–156 © 2006 Lippincott Williams & Wilkins.

Nuclear Medicine Communications 2006, 27:151–156

**Keywords:** Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, regional cerebral blood flow, SPECT

<sup>a</sup>Department of Radiology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, <sup>b</sup>Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical School Hospital, Saitama, <sup>c</sup>Department of Neuropsychiatry, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba and <sup>d</sup>Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan.

Correspondence to Hiroshi Matsuda MD, Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical School Hospital, 38, Morohongo, Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama, 350-0495, Japan.  
Tel: +81 49 276 1302; fax: +81 49 276 1301;  
e-mail: matsudah@saitama-med.ac.jp

Sponsorship: This study was supported by the Promotion of Fundamental Studies in Health Science of the Organization for Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

Received 7 September 2005 Accepted 24 October 2005

### Introduction

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder leading to amnesia, cognitive impairment and dementia, and is associated with pathological neuronal changes resulting from the accumulation of  $\beta$ -amyloid plaques and neurofibrillary degeneration (NFD) [1]. Delacourte *et al.* [2] reported that NFD with paired helical filaments tau was systematically present in varying amounts in the hippocampal region, not only in the very early stage of Alzheimer's disease, but also in non-demented aged subjects. When NFD was found in other brain areas, it

was always along a stereotypical, sequential, hierarchical pathway, and the progression was categorized into several stages according to the brain regions affected. According to this report, the posterior cingulate cortex is not affected by NFD at the early stage of Alzheimer's disease.

Morphological magnetic resonance imaging (MRI) studies have demonstrated that higher atrophy rates in the medial temporal regions, such as the entorhinal cortex and hippocampus, are observed in the very early stage of



Alzheimer's disease [3–6]. Moreover, recent advances in computer-assisted statistical imaging analysis have revealed that subjects with very mild Alzheimer's disease typically show abnormal metabolic and regional cerebral blood flow (rCBF) patterns even at the preclinical stage. Using glucose metabolism positron emission tomography (PET) with a voxel-by-voxel statistical analysis, Minoshima *et al.* [7] reported that the earliest changes observed in very mild Alzheimer's disease occur in the posterior cingulate cortex. This unexpected finding has been replicated by other groups using both glucose metabolism measurements with PET and less sophisticated measurement techniques, such as rCBF measurements with single-photon emission computed tomography (SPECT). Bradley *et al.* [8] reported that reduced perfusion appeared between the entorhinal and limbic stages pathologically defined by Braak and Braak [1] in the posterior cingulate cortex, as well as in the anterior temporal lobe, subcallosal area and precuneus. Our previous rCBF SPECT studies demonstrated significantly decreased rCBF in the posterior cingulate cortex and precuneus bilaterally in patients with mild cognitive impairment (MCI), proposed by Petersen *et al.* [9], when compared with controls at least 2 years before they satisfied a clinical diagnosis of Alzheimer's disease [10,11]. We also reported a diagnostic value of reduced rCBF in the posterior cingulate cortex to assist in discriminating between patients with probable Alzheimer's disease at the very early stage and age-matched controls before and after partial volume correction [12]. Furthermore, a PET study demonstrated hypometabolism of the posterior cingulate cortex in young subjects with a high genetic risk of developing Alzheimer's disease [13].

The fact that the posterior cingulate cortex itself shows little degeneration neuropathologically despite the significant reduction in its rCBF or glucose metabolism has been attributed to the possibility that the posterior cingulate cortex reflects remote effects caused by degeneration in distant but connected areas, such as the entorhinal cortex. In a non-human study, Baleyrier and Mauguier [14] reported that, in the monkey, the posterior cingulate cortex receives inputs from the parahippocampal gyrus, especially the entorhinal cortex, as well as from the subiculum and presubiculum. Furthermore, Meguro *et al.* [15] reported that lesions of the entorhinal cortex cause long-lasting, reduced cerebral glucose metabolism in the parietal, temporal and occipital associative cortices, posterior cingulate cortex and the hippocampal regions. Few in-vivo human studies on the functional connections between the entorhinal cortex and the rest of the brain, using neuroimaging techniques, have been published [16], although the association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced rCBF in the posterior parietotemporal cortex has been reported

in patients with a clinical and pathological diagnosis of Alzheimer's disease [17].

In the present study, using MRI and SPECT, we examined the issue of whether functional connectivity exists between the posterior cingulate cortex and entorhinal cortex in humans, and whether the posterior cingulate cortex is subject to remote effects caused by degeneration in distant but connected areas, such as the entorhinal cortex, in the very early stage of Alzheimer's disease.

### Materials and methods

We studied retrospectively 61 patients (32 men and 29 women) with MCI who showed progressive cognitive decline and eventually fulfilled the diagnosis of probable Alzheimer's disease according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria [18] during the subsequent follow-up period of 2–6 years. They were recruited from 350 patients complaining of memory impairment in an Outpatient Memory Clinic at the National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan. They ranged in age from 48 to 87 years with a mean  $\pm$  standard deviation (SD) of  $70.6 \pm 8.4$  years. At the first visit, they showed selective impairment in delayed recall (more than 1.5 SD below the age-matched normal mean scores) of the word-list learning test, story recall test or Rey-Osterrieth complex test on neuropsychologic examination, without an apparent loss in general cognitive, behavioral or functional status. They corresponded to the MCI criteria and scored 0.5 in the Clinical Dementia Rating [19]. The Mini-Mental State Examination (MMSE) score [20] ranged from 24 to 29 (mean,  $26.0 \pm 1.5$ ) at the initial visit.

Sixty-one control subjects (30 men and 31 women; age, 54–86 years; mean,  $70.2 \pm 7.3$  years) were healthy volunteers without memory impairment or cognitive disorders. Specifically, their performance was within normal limits ( $< 1$  SD) on both the Wechsler Memory Scale-Revised and Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, and their MMSE score ranged from 26 to 30 (mean,  $28.7 \pm 1.5$ ). They did not differ significantly in age or education from the Alzheimer's disease patients. Spouses of the patients comprised the control subjects (not only spouses of the present patients but also spouses of other patients with advanced Alzheimer's disease). None of the control subjects manifested cognitive changes during the follow-up period of more than 2 years.

The local ethics committee approved the study for both healthy volunteers and patients with Alzheimer's disease, all of whom gave informed consent to participate. All

subjects were right-handed, were screened by questionnaire with regard to their medical history and were excluded if they had neurological, psychiatric or medical conditions that could potentially affect the central nervous system, such as substance abuse or dependence, atypical headache, head trauma with loss of consciousness, asymptomatic or symptomatic cerebral infarction detected by T2-weighted MRI, hypertension, chronic lung disease, kidney disease, chronic hepatic disease, cancer or diabetes mellitus.

All subjects underwent MRI and brain perfusion SPECT within 2 months after the first visit. The MRI data of a gapless series of thin sagittal sections were obtained using a three-dimensional volumetric acquisition of a T1-weighted MPRage sequence (1.0T system; Magnetom Impact Expert; Siemens, Erlangen, Germany; echo time/repetition time, 4.4 ms/11.4 ms; flip angle, 15°; acquisition matrix, 256 × 256; one excitation; field of view, 31.5 cm; slice thickness, 1.23 mm). For the pretreatment of voxel-based morphometry (VBM) analysis of the two groups (patients with Alzheimer's disease and controls), image analysis was performed using Statistical Parametric Mapping 2 (SPM2; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) running on MATLAB6.1 (Mathworks, Sherborn, Massachusetts, USA). Using SPM2 software, the original MRI images were first segmented by extraction of only grey matter, and the segmented images were spatially normalized into the standard space of Talairach and Tournoux [21]. Normalized images were then smoothed with a 12 mm full width at half-maximum isotropic Gaussian kernel to accommodate individual variability in the sulcal and gyral anatomy. The VBM analysis between patients with Alzheimer's disease and controls was performed by group analysis of SPM2 to identify clusters of significantly reduced grey matter concentration in patients with Alzheimer's disease relative to controls, which were set as volumes of interest (VOIs) for correlation analyses of SPECT images.

Before the SPECT scan was performed, all subjects had an intravenous line established. They were injected while lying supine with their eyes closed in a dimly lit quiet room. Each subject received an intravenous injection of 600 MBq of technetium-99m ethyl cysteinate dimer (<sup>99m</sup>Tc-ECD). Ten minutes after the injection of <sup>99m</sup>Tc-ECD, brain SPECT was performed using three-head rotating gamma cameras (Multispect3; Siemens Medical Systems, Inc., Hoffman Estates, Illinois, USA) equipped with high-resolution fan-beam collimators. For each camera, projection data were obtained in a 128 × 128 format for 24 angles at 50 s per angle. A Shepp and Logan Hanning filter was used for SPECT image reconstruction at 0.7 cycles/cm. Attenuation correction was performed using Chang's method. To calculate rCBF, the linearization algorithm of a curvilinear relationship between the

brain activity and blood flow was applied, as described in previous reports [22].

Partial volume correction was performed for atrophy correction in SPECT images using the above-mentioned three-dimensional volumetric T1-weighted magnetic resonance images, as described in previous studies [12,23]. In summary, partial volume correction was performed by dividing a grey matter SPECT image by a grey matter magnetic resonance image convoluted with equivalent spatial resolution to SPECT on a voxel-by-voxel basis. In the present study, a fully automated program for the partial volume correction, developed using C++ language, was employed.

The SPECT images after partial volume correction were analyzed with SPM2. Using a template for <sup>99m</sup>Tc-ECD, the SPECT data were transformed into a standard stereotactic space. The spatial normalization algorithm of SPM2 was used for linear and non-linear transformation. A Gaussian filter (12 mm full width at half-maximum) was used to smooth each image. The effect of global differences in rCBF between scans was removed by proportional scaling with the threshold at 20% of whole brain activity. Using MRICro (<http://www.psychology.nottingham.ac.uk/staff/cr1/mricro.html>), we checked the mask image for statistical analysis and verified that medial temporal regions, including the parahippocampal gyrus and hippocampus, were encompassed in the analysis. The rCBF values of the VOIs identified by VBM analysis in SPECT images after partial volume correction were extracted for each subject. The values were then adjusted using the equation,  $100 \times (\text{rCBF of VOI}) / (\text{each global cerebral blood flow})$ , and were treated as covariates of interest. Intercorrelations between different brain regions were analyzed using SPM2 to investigate functional interactions according to Horowitz *et al.* [24].

## Results

The VBM analysis demonstrated significant reductions of grey matter concentration in the left (-16 -7 15, *x y z*;  $Z = 7.46$ ) and right (18 -9 -16, *x y z*;  $Z = 7.45$ ) entorhinal cortex in the very early stage of Alzheimer's disease compared with controls ( $P < 0.001$ , corrected for multiple comparisons, Fig. 1). These areas were set as VOIs (1.4 cm<sup>3</sup> for each hemisphere). We used the adjusted rCBF values in these entorhinal cortex VOIs as the covariates of interest for correlation analysis of rCBF SPECT. Adjusted rCBF values in the entorhinal cortex VOIs ranged from 42.3 to 142.1% (mean ± SD,  $83.4 \pm 17.6\%$ ) and from 67.4 to 112.2% (mean ± SD,  $88.4 \pm 10.5\%$ ) for patients with Alzheimer's disease and controls, respectively. Patients with Alzheimer's disease did not show a significant reduction in grey matter concentration in the posterior cingulate cortex compared with controls, even at a lenient threshold ( $P < 0.01$ ).

Correlation analysis ( $P < 0.001$ , corrected for multiple comparisons) revealed positive correlations between rCBF values in the entorhinal cortex and those in the limbic and paralimbic systems, including the posterior cingulate cortex, anterior cingulate cortex, lingual gyri and left middle temporal gyri, in Alzheimer's disease. In contrast, control subjects showed positive correlations in the limbic and paralimbic systems, but not in the posterior cingulate cortex (Table 1, Fig. 2).

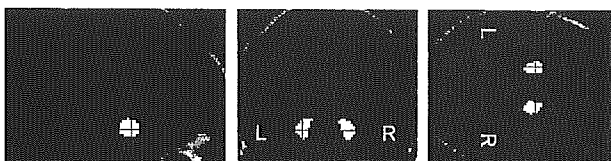
**Discussion**

The VBM analysis demonstrated a significant reduction in grey matter concentration in the bilateral entorhinal cortex in the very early stage of Alzheimer's disease compared with controls. The entorhinal cortex is a well-known site in which pathological changes of Alzheimer's disease occur, even at a very early stage [25]. This result corresponds to previous VBM studies [3-6]. Therefore, we believe that the results of VBM analysis confirm that the profile of SPECT is suitable for the aim of our study: the investigation of the functional interaction between

the rCBF in the entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease.

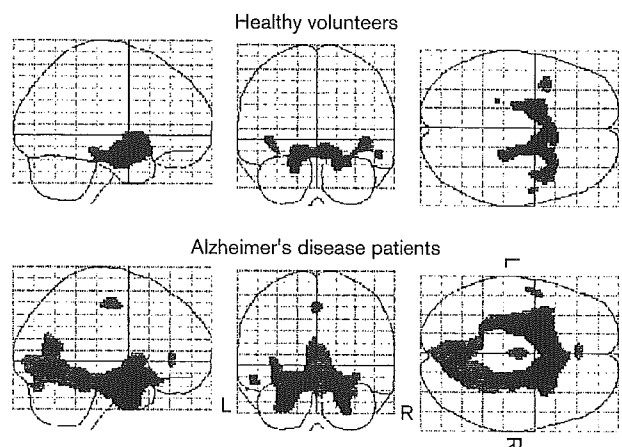
The more limited spatial resolution of SPECT scanners in comparison with PET does not allow an exact measurement of the local radiotracer concentration in brain tissue, as partial volume effects underestimate the activity in small structures of the brain. As focal brain atrophy accentuates the partial volume effect on SPECT measurements, actual rCBF values could be underestimated in the entorhinal cortex in Alzheimer's disease. To obtain accurate rCBF correlation between the entorhinal cortex and other brain areas, rCBF was

Fig. 1



Orthogonal sections of Statistical Parametric Mapping 2 (SPM2) results for significant decline of grey matter concentration in patients with very early Alzheimer's disease compared with age-matched healthy volunteers ( $-16 -7 15, x y z; Z=7.46; 18 -9 -16, x y z; Z=7.45$ ). These regions correspond to bilateral Brodmann areas 34 (dorsal entorhinal cortex). Height threshold,  $<0.001$ ; corrected for multiple comparisons.

Fig. 2



Maximum intensity projections of Statistical Parametric Mapping 2 (SPM2) results for functional connectivities between the entorhinal cortex and the rest of the brain in healthy volunteers (top) and patients with Alzheimer's disease (bottom). Height threshold,  $<0.001$ ; corrected for multiple comparisons. Local maxima of regions of correlated regional cerebral blood flow (rCBF) are given in Table 1.

Table 1 Local maxima of brain areas in which regional cerebral blood flow (rCBF) is correlated with that in the entorhinal cortex

	Structure	Coordinates (mm)			Z-score
		x	y	z	
Healthy volunteers	Left amygdala	-18	-7	-15	Infinite
	Right amygdala	18	-5	-13	Infinite
	Right parahippocampal gyrus (BA35)	24	-26	-14	5.41
	Right superior temporal gyrus (BA21)	53	-2	-10	4.81
	Left insula	-40	10	0	4.8
	Left parahippocampal gyrus (BA36)	-22	-34	-10	4.5
Alzheimer's disease	Left amygdala	-18	-7	-15	Infinite
	Right amygdala	18	-3	-15	Infinite
	Right parahippocampal gyrus (BA36)	22	-36	-13	6.44
	Left parahippocampal gyrus (BA36)	-26	-34	-13	6.03
	Bilateral posterior cingulate cortex (BA23)	0	-63	14	5.66
	Right lingual gyrus (BA18)	12	-72	-3	5.62
	Bilateral dorsal posterior cingulate cortex (BA31)	0	-11	47	5.34
	Left lingual gyrus (BA18)	-4	-72	-3	5.12
	Left anterior cingulate cortex (BA24)	-4	37	0	4.85
	Left middle temporal gyrus (BA21)	-53	-1	-10	4.81

corrected for the partial volume effect in the present study. Although the correction for the partial volume effect has been reported to decrease the regional metabolic or rCBF difference between patients with Alzheimer's disease and control subjects [26], the decrease in intersubject variations of adjusted rCBF values has been reported to increase the statistical significance [12].

In the present study, correlation analysis showed positive correlations between rCBF values in the entorhinal cortex and in the limbic and paralimbic systems, including the posterior cingulate cortex, anterior cingulate cortex and lingual gyri, in Alzheimer's disease. In contrast, control subjects showed a correlation in the limbic and paralimbic systems, but not in the posterior cingulate cortex. Meguro *et al.* [15] reported that lesions of the entorhinal cortex in non-human primates cause a long-lasting reduced cerebral glucose metabolism in the hippocampus, the inferior parietal, posterior temporal and posterior cingulate cortex, and associative occipital cortices. Insausti *et al.* [27] also reported that the entorhinal cortex has connections to the limbic and paralimbic systems, including the anterior cingulate cortex and posterior cingulate cortex, insula in the temporal lobe, parainsula area in the parietal lobe, dorsolateral frontal cortex and an orbital region in the frontal lobe in the monkey. Our results in patients with Alzheimer's disease agreed well with these experimental results. With regard to control subjects, who showed similar correlations in the limbic and paralimbic systems, but not in the posterior cingulate cortex, Meguro *et al.* [15] have demonstrated that the degree of reduced cerebral glucose metabolism in areas that have connections with the entorhinal cortex correlates significantly with the severity of histologically determined damage in the entorhinal cortex. In Alzheimer's disease, the entorhinal cortex may be more markedly damaged than in controls, as adjusted rCBF values in the entorhinal cortex VOIs were approximately 6% lower on average in patients with Alzheimer's disease than in controls. Although our correlation analysis showed connections with the entorhinal cortex more strongly in patients with Alzheimer's disease than in controls, this may simply be due to a smaller range of adjusted rCBF values in the entorhinal cortex VOIs in controls than in patients with Alzheimer's disease. Although Mosconi *et al.* [16] reported the loss of entorhinal cortex correlations with cerebral cortices in glucose metabolism in patients with more advanced Alzheimer's disease, the entorhinal cortex correlation with the posterior cingulate cortex was observed in patients with Alzheimer's disease, but not in healthy control subjects, in a similar manner to the present study.

## Conclusion

According to an SPM approach to rCBF SPECT, we found enhanced functional connectivity between the entorhinal

cortex and posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease at the very early stage. The results indicate that rCBF changes in the posterior cingulate cortex may positively correlate with those in the entorhinal cortex through this functional connectivity. Taken together, our results may support the existence of a 'remote effect'.

## Acknowledgements

We are very grateful to the technical staff of our hospital for the data acquisition of SPECT and MRI, and to Mr John Gelblum for proofreading the manuscript.

## References

- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; **82**:239–256.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, *et al.* The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; **52**:1158–1165.
- Du AT, Schuff M, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, *et al.* Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **71**:441–447.
- Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; **63**:94–100.
- Nestor PJ, Scheltens P, Hodges JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2004; **10** (Suppl):S34–S41.
- Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T, Uno M. Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *Am J Neuroradiol* 2001; **22**:1680–1685.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; **42**:85–94.
- Bradley KM, O'Sullivan VT, Soper ND, Nagy Z, King EM, Smith AD, *et al.* Cerebral perfusion SPET correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease. *Brain* 2002; **125**:1772–1781.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, *et al.* Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; **58**:1985–1992.
- Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, *et al.* Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000; **41**:1155–1162.
- Imabayashi E, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Sakamoto S, Nakano S, *et al.* Superiority of 3-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of patients with very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2004; **45**:1450–1457.
- Kanetaka H, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Yamashita F, Imabayashi E, *et al.* Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer's dementia and controls using brain perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; **31**:975–980.
- Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, *et al.* Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**:284–289.
- Baleydier C, Manguiere F. The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain* 1980; **103**:525–554.
- Meguro K, Blaizot X, Kondoh Y, Le Mestric C, Baron JC, Chavoix C. Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. Implications for Alzheimer's disease. *Brain* 1999; **122**:1519–1531.
- Mosconi L, Pupi A, De Cristofaro MT, Fayyaz M, Sorbi S, Herholz K. Functional interactions of the entorhinal cortex: an 18F-FDG PET study on normal aging and Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2004; **45**:382–392.
- Jobst KA, Smith AD, Barker CS, Wear A, King EM, Smith A, *et al.* Association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced blood flow in the posterior parietotemporal cortex in patients with a clinical and pathological diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**:190–194.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA