

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390617 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.30

(51) Int. Cl. A61B 5/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.17

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ К НЕЙРОМЕЛАНИНУ МРТ В КАЧЕСТВЕ
БИОМАРКЕРА ФУНКЦИИ ДОФАМИНА

(31) 63/066,744

(32) 2020.08.17

(33) US

(86) PCT/US2021/046231

(87) WO 2022/040137 2022.02.24

(71) Заявитель:

ДЗЕ ТРАСТИЗ ОФ КОЛАМБИЯ
ЮНИВЕРСИТИ ИН ДЗЕ СИТИ
ОФ НЬЮ ЙОРК; ДЗЕ РИСЕРЧ
ФАУНДЕЙШН ФОР МЕНТАЛ
ХАЙДЖИН, ИНК. (US)

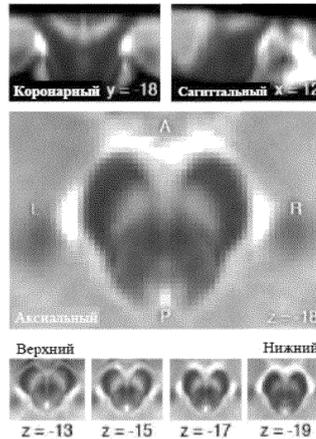
(72) Изобретатель:

Эрнандес Гильермо Орга (US),
Кэссиди Клиффорд Миллз (CA),
Венглер Кеннет (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изучаемый предмет, раскрытый в данном документе, относится к способу определения дофаминовой функции у субъекта, способу, включающему получение одного или нескольких снимков нейромеланиновой магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ), представляющей интерес области головного мозга субъекта, ассоциированной с дофамином.



A1

202390617

202390617

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577341EA/030

ПРИМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ К НЕЙРОМЕЛАНИНУ МРТ В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРА ФУНКЦИИ ДОФАМИНА

[0001] Все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Описания этих публикаций включены в данный документ посредством ссылки в данный документ во всей их полноте.

[0002] Раскрытие настоящего патента содержит материал, защищенный авторскими правами. Владелец авторских прав не возражает против факсимильного воспроизведения кем-либо патентного документа или раскрытия патента в том виде, в котором он появляется в патентном файле или записях Управления по патентам и товарным знакам США, но в остальном оставляет за собой любые и все авторские права.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПОДДЕРЖКА

[0003] Работа, описанная в данном документе, полностью или частично поддержана грантами Национального института здравоохранения № R01MH114965, R01MH117323, R01DA020855 и UL1TR001873. Таким образом, правительство Соединенных Штатов Америки имеет определенные права на настоящее изобретение.

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0004] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США № 63/066744, поданной 17 августа 2020 г., содержание которой включено посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0005] Магнитно-резонансная томография (МРТ) представляет собой методику визуализации, применяемую в медицине для создания изображений анатомии и физиологических процессов головного мозга. МРТ-сканеры используют сильные магнитные поля, градиенты магнитного поля и радиоволны для создания изображений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В определенных аспектах настоящее изобретение представляет способ определения дофаминовой функции у субъекта, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) дофамин-ассоциированной области головного мозга субъекта, представляющей интерес, при этом анализ включает: получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с использованием воксельного анализа на основе информации об изображении; и определение дофаминовой функции на основе концентрации НМ; при этом определение дофаминовой функции включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют повышенный НМ сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками, то дофаминовая функция является повышенной; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ продемонстрировали

снижение НМ сигнала по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками, то дофаминовая функция сниженной.

[0007] В некоторых вариантах осуществления воксельный анализ включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

[0008] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи. В некоторых вариантах осуществления когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламином, включают процессы, связанные с дофамином. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс вознаграждения.

[0009] В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентро-латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

[0010] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет одно или несколько расстройств, связанных с дофаминовой функцией, или имеет подозрение на их наличие. Субъект имеет расстройства шизофренического спектра или имеет подозрение на их наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет психотическое заболевание или имеет подозрение на их наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет аддиктивное расстройство или имеет подозрение на его наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет депрессию или имеет подозрение на ее наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет депрессию в пожилом возрасте или имеет подозрение на ее наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет биполярное расстройство или имеет подозрение на его наличие.

[0011] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет или болезнь Гентингтона или имеет подозрение на ее наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет болезнь Паркинсона или имеет подозрение на ее наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет одно или несколько двигательных расстройств или имеет подозрение на их наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет замедление психомоторного развития или имеет подозрение на его наличие. В некоторых

вариантах осуществления субъект имеет или одно или несколько нервно-психических расстройств или имеет подозрение на их наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет расстройство, связанное с употреблением кокаина, или имеет подозрение на его наличие.

[0012] В определенных аспектах настоящее изобретение представляет способ определения у субъекта нервно-психического расстройства или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) области головного мозга, представляющей интерес, субъекта, связанной с дофамином, при этом анализ включает: получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с использованием воксельного анализа на основе информации об изображении; при этом определение у субъекта нервно-психического расстройства или риска его развития включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют измененный НМ сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства, то субъект имеет нервно-психическое расстройство или имеет риск его развития; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют НМ сигнал, сопоставимый с сигналом одного или нескольких контрольных снимков без нервно-психического расстройства, то субъект не имеет нервно-психического расстройства или не имеет риска его развития.

[0013] В некоторых вариантах осуществления воксельный анализ для определения у субъекта нервно-психического расстройства или риска его развития включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

[0014] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ для определения у субъекта нервно-психического расстройства или риска его развития связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи. В некоторых вариантах осуществления когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламином, включают процессы, связанные с дофамином. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс вознаграждения. В некоторых вариантах осуществления один или несколько снимков НМ-МРТ имеют повышенный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства. В некоторых вариантах осуществления один или несколько снимков НМ-МРТ имеют сниженный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства.

[0015] В некоторых вариантах осуществления область головного мозга для определения у субъекта нервно-психического расстройства или риска его развития

представляет собой черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентро-латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

[0016] В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает расстройства шизофренического спектра. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает психотическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает аддикцию. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает депрессию. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает депрессию в пожилом возрасте. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает биполярное расстройство.

[0017] В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает болезнь Гентингтона. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает замедление психомоторного развития. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает одно или несколько двигательных расстройств. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает расстройство, связанное с употреблением кокаина.

[0018] В определенных аспектах настоящее изобретение представляет способ определения у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) области головного мозга, представляющей интерес, субъекта, связанной с дофамином, при этом анализ включает: получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с использованием воксельного анализа на основе информации об изображении; при этом определение у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют измененный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без когнитивного расстройства, то субъект имеет когнитивное расстройство или риск его развития; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеет сигнал, сопоставимый с сигналом одного или нескольких контрольных снимков без когнитивного расстройства, то субъект не имеет

когнитивного расстройства или не имеет риска его развития.

[0019] В некоторых вариантах осуществления воксельный анализ для определения у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

[0020] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ для определения у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи. В некоторых вариантах осуществления когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламином, включают процессы, связанные с дофамином. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс вознаграждения.

[0021] В некоторых вариантах осуществления один или несколько снимков НМ-МРТ для определения у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития имеют повышенный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства. В некоторых вариантах осуществления один или несколько снимков НМ-МРТ имеют сниженный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства.

[0022] В некоторых вариантах осуществления область головного мозга для определения у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития представляет собой черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентро-латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

[0023] В некоторых вариантах осуществления когнитивное расстройство включает нейрокогнитивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления когнитивное расстройство включает дисфункцию памяти.

[0024] В определенных аспектах настоящее изобретение представляет способ определения у субъекта аддиктивного расстройства или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) области головного мозга, представляющей интерес, субъекта, связанной с дофамином, при этом анализ включает: получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и

определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с использованием воксельного анализа на основе информации об изображении; при этом определение у субъекта аддиктивного расстройства или риска его развития включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют измененный НМ сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без аддиктивного расстройства, то субъект имеет аддиктивное расстройство или риск его развития; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеет НМ сигнал, сопоставимый с сигналом одного или нескольких контрольных снимков без аддиктивного расстройства, то субъект не имеет аддиктивного расстройства или не имеет риска его развития.

[0025] В некоторых вариантах осуществления воксельный анализ для определения у субъекта аддиктивного расстройства или риска его развития включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

[0026] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ для определения у субъекта аддиктивного расстройства или риска его развития связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи. В некоторых вариантах осуществления когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламином, включают процессы, связанные с дофамином. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс вознаграждения. В некоторых вариантах осуществления один или несколько снимков НМ-МРТ имеют повышенный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства. В некоторых вариантах осуществления один или несколько снимков НМ-МРТ имеют сниженный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства.

[0027] В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентро-латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

[0028] В некоторых вариантах осуществления аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением кокаина. В некоторых вариантах осуществления аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением никотина. В

некоторых вариантах осуществления аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением алкоголя. В некоторых вариантах осуществления аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением метамфетамина. В некоторых вариантах осуществления аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением опиатов. В некоторых вариантах осуществления аддиктивное расстройство включает поведенческие аддикции.

[0029] В определенных аспектах настоящее изобретение представляет способ определения у субъекта болезни Паркинсона или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) области головного мозга, представляющей интерес, субъекта, связанной с дофамином, при этом анализ включает: получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с использованием воксельного анализа на основе информации об изображении; при этом определение у субъекта болезни Паркинсона или риска его развития включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют сниженный НМ сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без болезни Паркинсона, то субъект имеет болезнь Паркинсона или риск его развития; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеет НМ сигнал, сопоставимый с сигналом одного или нескольких контрольных снимков без болезни Паркинсона, то субъект не имеет болезни Паркинсона или не имеет риска его развития.

[0030] В некоторых вариантах осуществления воксельный анализ для определения у субъекта болезни Паркинсона или риска его развития включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

[0031] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ для определения у субъекта болезни Паркинсона или риска его развития связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи. В некоторых вариантах осуществления когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламином, включают процессы, связанные с дофамином. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс вознаграждения.

[0032] В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентро-латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления

область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

[0033] В определенных аспектах настоящее изобретение представляет способ определения у субъекта замедления психомоторного развития или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) области головного мозга, представляющей интерес, субъекта, связанной с дофамином, при этом анализ включает: получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с использованием воксельного анализа на основе информации об изображении; при этом определение у субъекта замедления психомоторного развития или риска его развития включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют сниженный НМ сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без замедления психомоторного развития, то субъект имеет замедление психомоторного развития или риск его развития; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеет НМ сигнал, сопоставимый с сигналом одного или нескольких контрольных снимков без замедления психомоторного развития, то субъект не имеет замедления психомоторного развития или не имеет риска его развития.

[0034] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет депрессию. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет депрессию в пожилом возрасте.

[0035] В некоторых вариантах осуществления воксельный анализ для определения у субъекта замедления психомоторного развития или риска его развития включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

[0036] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ для определения у субъекта замедления психомоторного развития или риска его развития связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи. В некоторых вариантах осуществления когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процессы, связанные с дофамином. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс вознаграждения. В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом задачи на скорость ходьбы. В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом задачи на скорость обработки.

[0037] В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет

собой черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентро-латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

[0038] В некоторых вариантах осуществления любой из способов, описанных в данном документе, применяют со вторым способом визуализации. В некоторых вариантах осуществления второй способ визуализации включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). В некоторых вариантах осуществления второй способ визуализации включает структурную МРТ. В некоторых вариантах осуществления второй способ визуализации включает функциональную МРТ (фМРТ). В некоторых вариантах осуществления второй способ визуализации включает фМРТ, зависящую от уровня кислорода в крови (BOLD).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0039] Файл патента или заявки содержит по меньшей мере один цветной рисунок.

[0040] На фигурах 1A-B показаны изображения МРТ. (A) Матрица среднего мозга в пространстве MNI, созданная путем усреднения пространственно нормализованных изображений НМ-МРТ от всех участников. Черная субстанция (SN) отчетливо видна как гиперинтенсивная область. (B) Маску SN (желтый цвет, сверхинклюзивная маска для обеспечения полного покрытия SN для всех участников) и эталонную область основания ножки мозга (голубой цвет) в пространстве MNI прослеживали на матрице НМ-МРТ и применяли в отношении всех участников для расчета соотношения контраста к шуму (Методы).

[0041] На фигурах 2A-D показаны сравнения между потребителями кокаина и контрольной группой. (A) Диагностические групповые различия в сигнале НМ-МРТ между потребителями кокаина и контролями. Диаграммы рассеяния, демонстрирующие извлеченный сигнал НМ-МРТ (CNR), усредненный в пределах вокселей употребления кокаина (верхняя панель, определено в C), вокселей употребления кокаина, как определено с помощью процедуры исключения по одному образцу (LOO) (средняя панель), и всей SN (нижняя панель) у участников, разделенных на основе диагноза. Для дополнения результатов, демонстрирующих влияние диагностической группы на сигнал НМ-МРТ после поправки на ковариаты (B и статистические данные, представленные в тексте), эти диаграммы рассеяния показывают различия диагностических групп в первичном нескорректированном сигнале НМ-МРТ. (B) Кривые рабочих характеристик приемника, показывающие чувствительность и специфичность сигнала НМ-МРТ в разделении диагностических групп на основе сигнала, извлеченного из вокселей употребления кокаина

(верхняя панель), вокселей употребления кокаина, определенных с помощью процедуры исключения по одному образцу (средняя панель), и всей SN (нижняя панель). Линия черного цвета представляет собой сигнал НМ-МРТ с поправкой на ковариаты возраста, катушки для головы и употребления табака; линия серого цвета представляет собой нескорректированный сигнал НМ-МРТ. **(С)** Карта вокселей, где потребители кокаина демонстрировали более высокий сигнал НМ-МРТ, чем контрольная группа (показана красным цветом, надежная линейная регрессия, $p < 0,05$, односторонняя). Этот набор вокселей был выше уровня случайности ($p_{\text{с поправкой}} = 0,025$, тест перестановки). **(D)** Непороговые результаты того же анализа, демонстрирующие t -статистику для диагностического группового эффекта для всех вокселей SN. Воксели, где сигнал НМ-МРТ был выше у потребителей кокаина, показаны красным цветом, а воксели, где сигнал был ниже у потребителей кокаина, показаны синим цветом.

[0042] На фигуре 3 показана схема, изображающая перенос дофамина между цитозольными, везикулярными и синаптическими пулами в полосатом теле, и последующим накоплением НМ в SN (изогнутая стрелка) в нормальном состоянии и при расстройстве, связанном с употреблением кокаина. В прямоугольниках с пунктирными линиями показана схематическая деталь синапса в полосатом теле между пресинаптическим дофаминовым нейроном серого цвета и пост-синаптическим полосатым нейроном зеленого цвета. Слева: цитозольный дофаминовый пул обычно преобразуется в НМ и постепенно накапливается в течение продолжительности жизни в клеточных телах пресинаптических дофаминовых нейронов в SN в среднем мозге. Справа: теоретический сценарий представлен для учета изменений, наблюдаемых при расстройстве, связанном с употреблением кокаина, включая снижение высвобождения дофамина, наблюдаемое с помощью ПЭТ в предыдущей литературе, и повышение сигнала НМ-МРТ, о котором сообщается в данном документе. Снижение VMAT2, также в соответствии с ПЭТ и посмертными исследованиями, может объяснить оба из них: снижение экспрессии VMAT2 приводит к снижению везикулярного дофамина и повышению цитозольного дофаминового пула, из которого синтезируется НМ. См. информацию касательно альтернативных интерпретаций данных.

[0043] На фигуре 4 показаны клинические и демографические показатели.

[0044] На фигуре 5 показаны демографические и клинические характеристики для исследований, представленных в примере 2.

[0045] На фигурах 6А-В показано, что исходное CNR НМ-МРТ коррелирует со скоростью походки на исходном уровне. (а) Карта вокселей SN-VTA, где CNR НМ-МРТ положительно коррелировал (пороговое значение при $p < 0,05$, уровень вокселя) с однозадачным показателем скорости походки (воксели зеленого цвета), наложенным на среднее изображение CNR НМ-МРТ от всех субъектов. (b) Диаграмма рассеяния, демонстрирующая среднее CNR НМ-МРТ, извлеченное из значимых вокселей, представленных на графике в зависимости от скорости походки для целей визуализации. Эти представленные на графике данные демонстрируют коэффициент корреляции

Пирсона, составляющий 0,49, хотя данная оценка размера эффекта, вероятно, является завышенной, учитывая выбор значимых вокселей для данного эффекта.

[0046] На фигурах 7А-В показано, что вторичный анализ исходного уровня CNR НМ-МРТ не позволяет предсказать изменения скорости ходьбы после 3 недель лечения L-DOPA в анализе области, представляющей интерес, или воксельном анализе. (а) Диаграмма рассеяния, демонстрирующая среднее CNR НМ-МРТ, извлеченное из значимых (зеленого цвета) вокселей на фигуре 6а, представленных на графике в зависимости от скорости ходьбы. Эти представленные на графике данные имеют коэффициент корреляции Пирсона, составляющий 0,10. (b) Диаграмма рассеяния, показывающая среднее CNR НМ-МРТ, извлеченное из вокселей, где CNR НМ-МРТ положительно коррелирует с изменением скорости ходьбы после 3 недель лечения L-DOPA (N=64; при пороговом значении $P < 0,05$, уровень вокселя). Эти представленные на графике данные имеют коэффициент корреляции Пирсона, составляющий 0,17.

[0047] На фигуре 8А-С показано, что CNR НМ-МРТ значимо повышается после 3 недель лечения L-DOPA. (а) Карта вокселей SN-VTA, где CNR НМ-МРТ значимо повышалось после 3 недель лечения L-DOPA (при пороговом значении $P < 0,05$, уровень вокселя; воксели красного цвета), наложенное на среднее изображение CNR НМ-МРТ от всех субъектов. (b) Гистограмма, демонстрирующая среднее изменение CNR НМ-МРТ у субъектов после лечения, включая все воксели SN-VTA, которое обычно смещено вправо от нуля (обозначая повышение CNR НМ-МРТ). В целях визуализации высоты пропорциональны либо количеству вокселей L-DOPA (N=200; столбцы красного цвета, соответствующие вокселям в а, либо количеству других вокселей SN-VTA (т.е. незначимых вокселей; N=1607); например, столбец с пропорцией вокселей, составляющей 0,2, для вокселей L-DOPA соответствует 40 вокселям, а столбец с пропорцией вокселей, составляющей 0,2, для других вокселей SN-VTA соответствует 321 вокселю. (с) Лестничная диаграмма, демонстрирующая среднее CNR НМ-МРТ, извлеченное из значимых (красного цвета) вокселей в исходном состоянии (до лечения L-DOPA) и через 3 недели после лечения L-DOPA (после лечения L-DOPA) для 6 субъектов (каждый показан другим цветом, чтобы подчеркнуть последовательное повышения по каждому субъекту).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0048] Определения

[0049] Ниже приведены определения терминов, используемых в настоящем описании. Исходное определение, представленное для группы или термина в данном документе, применяется к данной группе или термину во всем настоящем описании отдельно или как часть другой группы, если не указано иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники.

[0050] Формы единственного числа включают ссылку на множественное число, если контекст явно не требует иного. Использование слова в единственном числе при применении в сочетании с термином «содержащий» в формуле изобретения и/или в

описании может означать «один», но также соответствует значению «один или несколько», «по меньшей мере один» и «один или более одного».

[0051] Используемый в данном документе термин «приблизительно» означает примерно, округленно, около или в районе. Если термин «приблизительно» используется в сочетании с числовым диапазоном, то он изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже указанных числовых значений. В целом, в данном контексте термин «приблизительно» может изменить числовое значение выше и ниже указанного значение с отклонением 20 процентов вверх или вниз (выше или ниже).

[0052] Используемый в данном документе термин «субъект» относится к позвоночному животному. В одном варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее или вид млекопитающих. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой здорового взрослого человека. В других вариантах осуществления субъект представляет собой отличное от человека позвоночное животное, включая без ограничения отличных от человека приматов, лабораторных животных, домашний скот, скаковых лошадей, одомашненных животных и неодомашненных животных. В одном варианте осуществления термин «субъекты-люди» означает популяцию здоровых взрослых людей.

[0053] Используемый в данном документе термин «пациент» относится к человеку или животному.

[0054] Используемый в данном документе термин «контрольный снимок» относится к исходному снимку от здорового субъекта без патологии или исходному снимку того же самого субъекта до того, как у субъекта развилось патологическое состояние. «Контрольный снимок» можно использовать для сравнения со снимком субъекта и определением патологии на снимке субъекта.

[0055] Неограничивающие варианты осуществления

[0056] В определенных аспектах настоящее изобретение представляет способ определения дофаминовой функции в организме, который включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) дофамин-ассоциированной области головного мозга, представляющей интерес, субъекта, при этом анализ включает: получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; определение НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с использованием воксельного анализа на основе информации об изображении; и определение дофаминовой функции на основе концентрации НМ; где определение дофаминовой функции включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют повышенный НМ сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками, то дофаминовая функция является повышенной; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют сниженный НМ сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками, то дофаминовая функция является сниженной.

[0057] В некоторых вариантах осуществления воксельный анализ включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного

мозга, представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

[0058] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи. В некоторых вариантах осуществления когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламином, включают процессы, связанные с дофамином. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс вознаграждения.

[0059] В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентро-латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

[0060] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет одно или несколько расстройств, связанных с дофаминовой функцией, или имеет подозрение на их наличие. Субъект имеет расстройства шизофренического спектра или имеет подозрение на их наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет психотическое заболевание или имеет подозрение на их наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет аддиктивное расстройство или имеет подозрение на его наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет депрессию или имеет подозрение на ее наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет депрессию в пожилом возрасте или имеет подозрение на ее наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет биполярное расстройство или имеет подозрение на его наличие.

[0061] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет или болезнь Гентингтона или имеет подозрение на ее наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет болезнь Паркинсона или имеет подозрение на ее наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет одно или несколько двигательных расстройств или имеет подозрение на их наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет замедление психомоторного развития или имеет подозрение на его наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет или одно или несколько нервно-психических расстройств или имеет подозрение на их наличие. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет расстройство, связанное с употреблением кокаина, или имеет подозрение на его наличие.

[0062] В определенных аспектах настоящее изобретение представляет способ определения у субъекта нервно-психического расстройства или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) области головного мозга, представляющей интерес, субъекта, связанной с дофамином, при этом анализ включает: получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с использованием воксельного анализа на основе информации об изображении; при этом определение у субъекта нервно-психического расстройства или риска его развития включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют измененный НМ сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства, то субъект имеет нервно-психическое расстройство или риск его развития; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеет НМ сигнал, сопоставимый с сигналом одного или нескольких контрольных снимков без нервно-психического расстройства, то субъект не имеет нервно-психического расстройства или не имеет риска его развития.

[0063] В некоторых вариантах осуществления воксельный анализ для определения у субъекта нервно-психического расстройства или риска его развития включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

[0064] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ для определения у субъекта нервно-психического расстройства или риска его развития связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи. В некоторых вариантах осуществления когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламином, включают процессы, связанные с дофамином. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс вознаграждения. В некоторых вариантах осуществления один или несколько снимков НМ-МРТ имеют повышенный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства. В некоторых вариантах осуществления один или несколько снимков НМ-МРТ имеют сниженный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства.

[0065] В некоторых вариантах осуществления область головного мозга для определения у субъекта нервно-психического расстройства или риска его развития представляет собой черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга

представляет собой вентро-латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

[0066] В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает расстройства шизофренического спектра. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает психотическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает аддикцию. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает депрессию. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает депрессию в пожилом возрасте. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает биполярное расстройство.

[0067] В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает болезнь Гентингтона. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает замедление психомоторного развития. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает одно или несколько двигательных расстройств. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство включает расстройство, связанное с употреблением кокаина.

[0068] В определенных аспектах настоящее изобретение представляет способ определения у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) области головного мозга, представляющей интерес, субъекта, связанной с дофамином, при этом анализ включает: получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с использованием воксельного анализа на основе информации об изображении; при этом определение у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют измененный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без когнитивного расстройства, то субъект имеет когнитивное расстройство или риск его развития; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеет сигнал, сопоставимый с сигналом одного или нескольких контрольных снимков без когнитивного расстройства, то субъект не имеет когнитивного расстройства или не имеет риска его развития.

[0069] В некоторых вариантах осуществления воксельный анализ для определения у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга,

представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

[0070] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ для определения у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи. В некоторых вариантах осуществления когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламином, включают процессы, связанные с дофамином. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс вознаграждения.

[0071] В некоторых вариантах осуществления один или несколько снимков НМ-МРТ для определения у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития имеют повышенный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства. В некоторых вариантах осуществления один или несколько снимков НМ-МРТ имеют сниженный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства.

[0072] В некоторых вариантах осуществления область головного мозга для определения у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития представляет собой черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентро-латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

[0073] В некоторых вариантах осуществления когнитивное расстройство включает нейрокогнитивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления когнитивное расстройство включает дисфункцию памяти.

[0074] В определенных аспектах настоящее изобретение представляет способ определения у субъекта аддиктивного расстройства или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) области головного мозга, представляющей интерес, субъекта, связанной с дофамином, при этом анализ включает: получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с использованием воксельного анализа на основе информации об изображении; при этом определение у субъекта аддиктивного расстройства или риска его развития включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют измененный НМ сигнал по сравнению с

одним или несколькими контрольными снимками без аддиктивного расстройства, то субъект имеет аддиктивное расстройство или риск его развития; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеет НМ сигнал, сопоставимый с сигналом одного или нескольких контрольных снимков без аддиктивного расстройства, то субъект не имеет аддиктивного расстройства или не имеет риска его развития.

[0075] В некоторых вариантах осуществления воксельный анализ для определения у субъекта аддиктивного расстройства или риска его развития включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

[0076] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ для определения у субъекта аддиктивного расстройства или риска его развития связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи. В некоторых вариантах осуществления когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламином, включают процессы, связанные с дофамином. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс вознаграждения. В некоторых вариантах осуществления один или несколько снимков НМ-МРТ имеют повышенный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства. В некоторых вариантах осуществления один или несколько снимков НМ-МРТ имеют сниженный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства.

[0077] В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентро-латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

[0078] В некоторых вариантах осуществления аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением кокаина. В некоторых вариантах осуществления аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением никотина. В некоторых вариантах осуществления аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением алкоголя. В некоторых вариантах осуществления аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением метамфетамина. В некоторых вариантах осуществления аддиктивное расстройство включает расстройство,

связанное с употреблением опиатов. В некоторых вариантах осуществления аддиктивное расстройство включает поведенческие аддикции.

[0079] В определенных аспектах настоящее изобретение представляет способ определения у субъекта болезни Паркинсона или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) области головного мозга, представляющей интерес, субъекта, связанной с дофамином, при этом анализ включает: получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с использованием воксельного анализа на основе информации об изображении; при этом определение у субъекта болезни Паркинсона или риска его развития включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют сниженный НМ сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без болезни Паркинсона, то субъект имеет болезнь Паркинсона или риск его развития; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеет НМ сигнал, сопоставимый с сигналом одного или нескольких контрольных снимков без болезни Паркинсона, то субъект не имеет болезни Паркинсона или не имеет риска его развития.

[0080] В некоторых вариантах осуществления воксельный анализ для определения у субъекта болезни Паркинсона или риска его развития включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

[0081] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ для определения у субъекта болезни Паркинсона или риска его развития связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи. В некоторых вариантах осуществления когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламином, включают процессы, связанные с дофамином. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс вознаграждения.

[0082] В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентро-латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

[0083] В определенных аспектах настоящее изобретение представляет способ определения у субъекта замедления психомоторного развития или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) области головного мозга, представляющей интерес, субъекта, связанной с дофамином, при этом анализ включает: получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с использованием воксельного анализа на основе информации об изображении; при этом определение у субъекта замедления психомоторного развития или риска его развития включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют сниженный НМ сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без замедления психомоторного развития, то субъект имеет замедление психомоторного развития или риск его развития; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеет НМ сигнал, сопоставимый с сигналом одного или нескольких контрольных снимков без замедления психомоторного развития, то субъект не имеет замедления психомоторного развития или не имеет риска его развития.

[0084] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет депрессию. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет депрессию в пожилом возрасте.

[0085] В некоторых вариантах осуществления воксельный анализ для определения у субъекта замедления психомоторного развития или риска его развития включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

[0086] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ для определения у субъекта замедления психомоторного развития или риска его развития связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи. В некоторых вариантах осуществления когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламином, включают процессы, связанные с дофамином. В некоторых вариантах осуществления процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс вознаграждения. В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом задачи на скорость ходьбы. В некоторых вариантах осуществления один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом задачи на скорость обработки.

[0087] В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет

собой вентро-латеральную черную субстанцию. В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr). В некоторых вариантах осуществления область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

[0088] В некоторых вариантах осуществления любой из способов, описанных в данном документе, применяют со вторым способом визуализации. В некоторых вариантах осуществления второй способ визуализации включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). В некоторых вариантах осуществления второй способ визуализации включает структурную МРТ. В некоторых вариантах осуществления второй способ визуализации включает функциональную МРТ (фМРТ). В некоторых вариантах осуществления второй способ визуализации включает фМРТ, зависящую от уровня кислорода в крови (BOLD).

[0089] Обычная МРТ не представляет данных, необходимых для прогнозирования клинических исходов при многих функциональных расстройствах ЦНС. Однако в последнее время разрабатываются способы применения МРТ для определения уровня нейромеланина в головном мозге. Ожидается, что эта новая методика обеспечит показатели исходов, которые могут предсказать клиническое прогрессирование, тяжесть и ответ при определенных неврологических и психических расстройствах, включая болезнь Паркинсона, депрессию, шизофрению, аддикцию и другие расстройства, которые включают изменения в отложении нейромеланина в головном мозге или потерю нейромеланин-содержащих нейронов.

[0090] Нейромеланин («НМ») представляет собой окрашенный в черный цвет продукт синтеза дофамина и норадреналина, который накапливается в течение жизни. Методики МРТ, которые могут обнаруживать нейромеланин, могут дать представление о патофизиологии этих расстройств. Он также может предоставить полезные клинические данные с точки зрения прогрессирования заболевания, клинической тяжести и ответа на лечение.

[0091] Визуализация дофаминовой и/или норадреналиновой системы может предоставить данный тип клинически значимой информации. Избыток дофамина ассоциирован с развитием шизофрении, тяжестью симптомов и реакцией на лечение. Низкий уровень дофамина ассоциирован с развитием и тяжестью симптомов болезни Паркинсона. Кроме того, уровни передачи сигналов дофамина предсказывают тяжесть заболевания и ответ на лечение. Аналогичные результаты были показаны при депрессии, а также других расстройствах.

[0092] В частности, предыдущие подходы были ограничены измерением нейромеланина в целых областях или подобластях (например, по всей черной субстанции или анатомически определенной подобласти внутри него) и не имели преимущества при высоком пространственном разрешении, обеспечиваемым данной чувствительной к нейромеланину МРТ. Это очень важно, поскольку разные популяции нейронов внутри

черной субстанции имеют различные функции и анатомические связи. В одном варианте осуществления изучаемый предмет, раскрытый в данном документе, относится к разработке и валидации воксельного метода для получения преимущества изменчивости чувствительных к нейромеланину сигналов МРТ по вокселям, который потенциально может существенно повысить ценность чувствительной к нейромеланину МРТ для клинических вариантов применения при нервно-психических заболеваниях. Соответственно, НМ-МРТ можно использовать в качестве маркера целостности или функции (*например*, синтеза, передачи и хранения дофамина) дофаминовой системы, имеющей отношение к нервно-психическим расстройствам, влияющим на данную систему.

[0093] В одном варианте осуществления изучаемый предмет, описанный в данном документе, относится к использованию нейромеланиновой визуализации для оценки патологических или функциональных изменений в системе катехоламина, которые возникают при расстройстве, связанном с употреблением кокаина, и других формах наркотической и поведенческой аддикции. Они представляют собой состояния, при которых нарушение регуляции дофаминовой системы неоднократно наблюдалось с использованием более прямых, но инвазивных мероприятий по визуализации (*например*, позитронно-эмиссионной томографии дофаминовых рецепторов). Данные чувствительной к нейромеланину МРТ можно использовать в качестве биомаркера аддикции или риска развития аддикции, тяжести, прогрессирования заболевания, ответа на лечение и/или клинического исхода. Чувствительные к нейромеланину способы МРТ удовлетворяют потребность в объективных биомаркерах, отслеживающих проблемное употребление кокаина, тяжесть или риск его развития. Чувствительная к нейромеланину МРТ может использоваться как безопасная альтернатива инвазивным/радиационным мероприятиям по визуализации (*например*, ПЭТ). Чувствительная к нейромеланину МРТ также может использоваться для мониторинга прогрессирования, что в настоящее время невозможно сделать вследствие риска повторного облучения. Чувствительная к нейромеланину МРТ является неинвазивной, более дешевой, безопасной и простой в клинических условиях. Она значительно повышала (в 5-10 раз) анатомическое разрешение, что позволяет разрешать анатомические детали в соответствующих структурах головного мозга.

[0094] В одном варианте осуществления изучаемый предмет, раскрытый в данном документе, относится к платформе чувствительной к нейромеланину магнитно-резонансной томографии (МРТ) для характеристики расстройств, связанных с нарушением регуляции дофаминовой системы, таких как расстройство, связанное с употреблением кокаина, и другие типы аддиктивного поведения. Она использует проверенный метод анализа вокселей для определения топографических паттернов в дофаминергических областях головного мозга, таких как черная субстанция, с высокой степенью пространственного разрешения. Эти паттерны можно использовать для характеристики дофаминергической функции и потери клеток при различных нервно-психических расстройствах. Данная технология является неинвазивной и может использоваться для мониторинга и прогнозирования результатов лечения пациентов с различными

катехоламинергическими расстройствами, включая шизофрению, психоз, нейродегенеративные заболевания и виды поведения, подобные аддикции.

[0095] В некоторых вариантах осуществления сигнал нейромеланиновой МРТ можно использовать для определения концентрации нейромеланина, уровней дофамина в полосатом теле, кровотока в черной субстанции и тяжести психоза при шизофрении (Cassidy CM, Zucca A, Girgis RR, Baker SC, Weinstein JJ, Sharp ME, Bellei C, Valmadre A, Vanegas N, Kegeles LS, Brucato G, Kang UJ, Sulzer D, Zecca L, Abi-Dargham A, Horga G. Neuromelanin-sensitive MRI as a noninvasive proxy measure of dopamine function in the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Mar 12; 116(11): pp. 5108-5117.)

[0096] В некоторых вариантах осуществления изучаемый предмет, раскрытый в настоящем документе, относится к платформе чувствительной к нейромеланину магнитно-резонансной томографии (МРТ) для характеристики расстройств, связанных с нарушением регуляции дофаминовой системы, включая расстройство, связанное с дофаминовой функцией. В некоторых вариантах осуществления изучаемый предмет, раскрытый в данном документе, относится к применению валидированного метода воксельного анализа для определения топографических паттернов в дофаминергических областях головного мозга, таких как черная субстанция, с высокой степенью пространственного разрешения. В некоторых вариантах осуществления изучаемый предмет, раскрытый в данном документе, относится к неинвазивному и недорогому методу, что делает его подходящим для продольной визуализации. В некоторых вариантах осуществления изучаемый предмет, раскрытый в данном документе, можно использовать в качестве визуализирующего биомаркера для мониторинга и прогнозирования результатов лечения различных расстройств, связанных с дофаминовой функцией (например, нейродегенеративных заболеваний, депрессии, аддиктивных расстройств, психоза, шизофрении). В некоторых вариантах осуществления изучаемый предмет, раскрытый в данном документе, можно использовать в качестве диагностического биомаркера для определения тяжести заболевания (*например*, для дифференциальной диагностики состояний), прогностических показателей прогрессирования заболевания и/или риска развития расстройства (генетического, средового и клинического риска) и прогностических индикаторов ответа на лечение (*например*, для содействия в индивидуальном выборе лечения). В некоторых вариантах осуществления нервно-психические состояния включают расстройства шизофренического спектра, психотические заболевания и психотические симптомы, выраженные при других состояниях (деменция, расстройства настроения, послеродовые синдромы), аддикция (кокаин, никотин, алкоголь, метамфетамин, опиаты, поведенческие аддикции), депрессия (включая депрессию в пожилом возрасте), биполярное расстройство, болезнь Гентингтона, замедление психомоторного развития при старении и другие состояния, связанные со старением, болезнь Паркинсона и другие двигательные расстройства и симптомы (*например*, MSA, PSP, симптомы паркинсонизма, дискинезия, дистония).

[0097] Неограничивающие потенциальные варианты применения изучаемого

предмета, раскрытого в данном документе, также включают применение в качестве визуализирующего биомаркера наркотической или поведенческой аддикции, мониторинг результатов лечения пациентов с нервно-психическими расстройствами, стратификацию пациентов на основе тяжести заболевания, прогнозирование риска развития аддикции (*m.e.* употребление веществ, поведенческой), для прогнозирования результатов клинических испытаний, и в качестве исследовательского инструмента для характеристики дофаминовой дисфункции *in vivo*, лежащей в основе различных нервно-психических заболеваний.

ПРИМЕРЫ

[0098] Ниже приведены примеры для облегчения более полного понимания настоящего изобретения. Следующие примеры иллюстрируют иллюстративные способы создания и применения изобретения. Однако объем настоящего изобретения не ограничивается конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в данных примерах, которые приведены только в целях иллюстрации, поскольку для получения аналогичных результатов можно применять альтернативные способы.

[0099] ПРИМЕР 1 - Доказательства дофаминовых аномалий в черной субстанции при кокаиновой зависимости, обнаруженные с помощью чувствительной к нейромеланину МРТ.

[0100] Реферат

[0101] Цель: последние данные поддерживают применение чувствительной к нейромеланину МРТ (НМ-МРТ) в качестве нового инструмента для исследования дофаминовой функции в головном мозге человека. Цель данного исследования состояла в том, чтобы исследовать сигнал НМ-МРТ при расстройстве, связанном с употреблением кокаина, по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола, на основе предыдущих исследований визуализации, показывающих, что данное расстройство ассоциировано с притуплением пресинаптического дофамина полосатого тела.

[0102] Методы: НМ-МРТ- и Т1-взвешенные изображения получали от 20 участников с расстройством, связанным с употреблением кокаина, и 35 контролей. Диагностические групповые эффекты в сигнале НМ-МРТ определяли с помощью воксельного анализа в черной субстанции (SN). Подгруппу из 20 потребителей кокаина и 17 контролей также подвергали функциональной МРТ-визуализации с использованием задачи задержки денежного поощрения, чтобы выяснить, была ли НМ-МРТ ассоциирована с изменениями в процессе вознаграждения.

[0103] Результаты: по сравнению с контролями у потребителей кокаина наблюдали значимо повышенный сигнала НМ-МРТ в вентро-латеральных областях SN (линейная регрессия; скорректированное значение $p=0,025$, тест перестановки; площадь под кривой рабочих характеристик приемника=0,83). Исследовательский анализ не обнаружил значимой корреляции сигнала НМ-МРТ с активацией вентральной части полосатого тела во время ожидания денежного вознаграждения.

[0104] Выводы: Учитывая, что предыдущие исследования визуализации

продемонстрировали снижение передачи дофаминовых сигналов в полосатом теле, обнаружение повышенного сигнала НМ-МРТ в SN дает дополнительное представление о патофизиологии расстройств, связанных с употреблением кокаина. Одна интерпретация заключается в том, что расстройство, связанное с употреблением кокаина, ассоциировано с перераспределением дофамина между цитозольным и везикулярным пулами, что приводит к повышенному накоплению нейромеланина. Таким образом, исследование предполагает, что НМ-МРТ может служить практическим инструментом визуализации для исследования дофаминовой системы при аддикции.

[0105] Введение

[0106] Изменения дофаминовой функции ранее были продемонстрированы при расстройствах, связанных с употреблением кокаина, с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), включая измерения поглощения дофамина, плотности рецепторов и высвобождения дофамина (1). Снижение индуцированного стимуляторами пресинаптического высвобождения дофамина у потребителей кокаина, измеренное с помощью ПЭТ, хорошо воспроизведено (1-4) и ассоциировано с более рефрактерными симптомами расстройства, связанного с употреблением кокаина, включая рецидивы (1, 2). Однако, хотя ПЭТ может дать важную информацию о передаче дофаминовых сигналов при аддикции, она является дорогостоящей и требует значительной специализированной инфраструктуры. Кроме того, ее применение в продольных исследованиях и исследованиях среди более молодых групп риска ограничено воздействием радиоактивности.

[0107] Недавняя работа предполагает, что чувствительная к нейромеланину магнитно-резонансная томография (НМ-МРТ) может обеспечить дополнительный неинвазивный косвенный показатель функции и целостности дофамина (5, 6). Нейромеланин (НМ) представляет собой пигмент, образующийся в результате превращения цитозольного дофамина, который постепенно накапливается в течение жизни в дофаминовых нейронах черной субстанции (SN) (7). Нейромеланин связывается с железом, образуя парамагнитные комплексы, которые можно визуализировать с помощью МРТ (6, 8, 9). НМ-МРТ может надежно фиксировать деплецию нейромеланина после нейродегенерации SN при болезни Паркинсона (6, 10). Важно отметить, что эта методика может также фиксировать изменения функции дофамина в отсутствие нейродегенерации (5, 11), что согласуется с данными *in vitro* о том, что стимуляция синтеза дофамина повышает синтез НМ (12, 13).

[0108] В частности, сигнал НМ-МРТ в подобласти черной субстанции повышается в связи с психозом (5), что согласуется с данными ПЭТ об усилении передачи дофаминовых сигналов при психозе (14). Кроме того, сигнал НМ-МРТ напрямую коррелирует как с показателями ПЭТ пресинаптического высвобождения дофамина, так и с кровотоком в среднем мозге в состоянии покоя (5). Таким образом, в одном варианте осуществления изучаемый предмет, раскрытый в данном документе, демонстрирует, что НМ-МРТ обеспечивает косвенный показатель функциональных изменений в дофаминергических путях, применимый для изучения психических расстройств без явной нейродегенерации.

[0109] В данном документе НМ-МРТ впервые использовали для проверки того, могут ли подобные изменения быть обнаружены при расстройстве, связанном с употреблением кокаина, расстройстве, связанном с нарушением дофаминовой функции. С этой целью основные анализы в данном документе проверяли влияние диагностической группы на сигнал НМ-МРТ в черной субстанции. Не ограничиваясь какой-либо теорией, основанной на предыдущих исследованиях ПЭТ (1, 3), считается, что расстройство, связанное с употреблением кокаина, может быть ассоциировано со снижением сигнала НМ-МРТ. В исследовательском анализе оценивали ассоциации между изменениями интенсивности сигнала НМ-МРТ при расстройстве, связанном с употреблением кокаина, и гемодинамическими реакциями головного мозга во время выполнения задания задержки денежного поощрения. Было показано, что активация вентральной части полосатого тела во время ожидания вознаграждения в данной задаче обеспечивает надежный функциональный показатель процесса вознаграждения (15), связанного с дофамином (16, 17), который постоянно снижается при наркотических и поведенческих аддикциях (18, 19). Поскольку вентральная часть полосатого тела получает проекции от вентральной области покрышки и дорсо-медиальной части SN (20, 21), была изучена взаимосвязь между сигналом НМ-МРТ в SN и связанной с вознаграждением активацией в вентральной части полосатого тела.

[0110] Методы

[0111] Участники

[0112] Данное исследование было одобрено Институциональным наблюдательным советом Психиатрического института штата Нью-Йорк. Все участники дали письменное информированное согласие. Участники, употребляющие кокаин, соответствовали критериям DSM-V умеренной или тяжелой степени расстройства, связанного с употреблением кокаина, без какого-либо другого текущего диагноза оси I или текущего заболевания. Любое другое расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ (помимо табака и кокаина), было критерием исключения. Во время включения эти участники активно употребляли кокаин, что подтверждали токсикологическим исследованием мочи. Они должны были воздерживаться как минимум в течение 5 дней до визуализации, что было подтверждено анализом мочи на наличие наркотических средств (проводили через день). Участники воздерживались от употребления табака в течение как минимум одного часа до визуализации. Также включали контроли употребляющих и не употребляющих табак. Процедуры скрининга включали медицинский осмотр, электрокардиограмму и лабораторные анализы. Всех участников набирали по объявлениям и в результате личной рекомендации. Контроли исключали в отношении: текущего или прошлого расстройства оси I (за исключением расстройства, связанного с употреблением табака), неврологических расстройств в анамнезе или текущего серьезного медицинского заболевания. Всего в исследовании приняли участие 58 мужчин. Трех участников (1 потребителя кокаина и 2 контролей) исключали вследствие непригодных для применения изображений НМ-МРТ (либо вследствие движения участника [показывающего четко

видимые, размазанные или полосчатые артефакты, влияющие на средний мозг, $n=2$], либо вследствие неправильного размещения стопки изображений [$n=1$]). Таким образом, для анализа оставляли в общей сложности 55 участников: 20 потребителей кокаина и 35 контролей того же возраста и пола, как показано на фигуре 4. Все участники заполнили анкеты для самоотчетов, включая многомерную шкалу воспринимаемой социальной поддержки (22) и опросник депрессии Бека (23).

[0113] *Получение НМ-МРТ*

[0114] Изображения магнитно-резонансной (МР) томографии получали для всех участников исследования на сканере GE Healthcare 3T MR750 с использованием 32-канальной катушки для головы Nova с фазированной решеткой в соответствии с методами, описанными в предыдущей работе (5). По логистическим причинам несколько снимков (7% всех снимков, 4 из 55) получали с использованием 8-канальной катушки для головы Invivo. Изображения НМ-МРТ получали с использованием эхо-последовательности 2D-градиентного отклика с контрастом переноса намагниченности (2D GRE-MT) со следующими параметрами: время повторения (TR)=260 мс; время эха (TE)=2,68 мс; угол поворота=40°; плоскостное разрешение=0,39 × 0,39 мм²; частичное покрытие головного мозга полем зрения (FoV)=162 × 200; матрица=416 × 512; количество срезов=10; толщина среза=3 мм; зазор среза=0 мм; смещение частоты передачи намагничивания=1200 Гц; количество возбуждений (NEX)=8; время получения=8,04 минуты. Протокол назначения срезов состоял из ориентации стопки изображений вдоль линии передней комиссуры-задней комиссуры и размещения верхнего среза на 3 мм ниже дна третьего желудочка (более подробно см. (5)). Этот протокол обеспечивал покрытие SN-содержащих частей среднего мозга и окружающих структур. Для поддержки предварительной обработки изображений НМ-МРТ (см. ниже) также получали структурные МРТ-снимки всего головного мозга с T1-взвешенным изображением с высоким разрешением с использованием быстрой последовательности искаженного градиентного эха (время инверсии=500 мс, TR=6,37 мс, TE=2,59 мс, угол поворота=11°, поле зрения=256 × 256, количество срезов=244, размер изотропного вокселя=1,0 мм³) или, в некоторых случаях, последовательность 3D BRAVO (время инверсии=450 мс, TR ≈ 7,85 мс, TE ≈ 3,10 мс, угол поворота=12°, поле зрения=240 × 240, количество срезов=220, размер изотропного вокселя=0,8 мм³). Качество изображений НМ-МРТ визуально проверяли на наличие артефактов сразу после получения, и при необходимости получение снимков повторяли, если позволяло время.

[0115] *Предварительная обработка НМ-МРТ*

[0116] Как и в предыдущей работе (5), снимки НМ-МРТ предварительно обрабатывали с использованием SPM12, чтобы обеспечить воксельный анализ в стандартизированном пространстве MNI. Снимки НМ-МРТ сначала совместно регистрировали с T1-взвешенными снимками участников. Затем выполняли сегментацию ткани с использованием T1-взвешенных изображений. Снимки НМ-МРТ нормализовали к

пространству MNI с использованием процедур DARTEL с матрицей серого и белого вещества, полученным от всех участников исследования. Размер вокселя после повторной выборки несглаженных нормализованных снимков НМ-МРТ составлял 1 мм, изотропный. Все изображения визуально проверяли после каждой стадии предварительной обработки. Затем выполняли нормализацию интенсивности и пространственное сглаживание с использованием пользовательских сценариев Matlab (Mathworks). Отношение контраста к шуму (CNR) для каждого участника и вокселя v рассчитывали как относительную разницу в интенсивности сигнала НМ-МРТ I от эталонной области RR трактов белого вещества, о которых известно, что они имеют минимальное содержание НМ, ножки головного мозга, поскольку: $CNR_v = (I_v - \text{режим}(I_{RR})) / \text{режим}(I_{RR})$. маску матрицы эталонной области и SN создавали путем ручного отслеживания на матрице изображения НМ-МРТ в пространстве MNI (среднее значение нормализованных снимков НМ-МРТ от всех участников исследования, см. фигуру 1 и предыдущий отчет для получения более подробной информации (5)). $\text{режим}(I_{RR})$ Для каждого участника рассчитывали функцию сглаживания ядра, подходящую к гистограмме распределения всех вокселей в маске. Полученные карты соотношения контраста к шуму НМ-МРТ затем пространственно сглаживали с помощью ядра Гаусса с полной шириной 1 мм и половинным максимумом.

[0117] *Анализ НМ-МРТ*

[0118] Все анализы проводили в Matlab. Следуя предыдущим исследованиям (5), основной анализ состоял из воксельного анализа значений соотношения контраста к шуму в маске SN. Этот подход фиксирует топографические изменения, предположительно соответствующие функционально различным субпопуляциям нейронов SN (20) и которые ранее демонстрировали высокую чувствительность в отношении дофаминергической патофизиологии (5). В частности, первичный воксельный анализ изучал специфические различия между потребителями кокаина и контролями с помощью надежного линейного регрессионного анализа (функция *robustfit* в Matlab), который предсказывал соотношение контраста к шуму (НМ сигнал) в каждом вокселе v в маске SN как: $CNR_v = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{диагноз} + \sum_{i=2}^n \beta_i \cdot \text{ковариата помехи} + \varepsilon$, с употреблением табака (сигарет в день), повтором головы и возрастом в качестве ковариат помех. Обратите внимание, что поправка на возраст имеет решающее значение, учитывая известную взаимосвязь между возрастом и накоплением нейромеланина (7). Как и в предыдущей работе (5), использовали маску SN, после цензурирования точек данных участников с отсутствующими значениями вследствие неполного покрытия SN или экстремальных значений (соотношение контраста к шуму $< 8\%$ или контраста к шуму $> 40\%$; в среднем 71 ± 195 вокселей или 4% всех вокселей SN подвергали цензурированию на одного субъекта). Чтобы скорректировать множественные

сравнения и также в соответствии с предыдущей работой (5), пространственную протяженность эффекта определяли как количество вокселей k (смежных или несмежных), демонстрирующих диагностические различия (между потребителями кокаина и контролями) в НМ сигнале как в положительное или отрицательное направление (пороговое значение высоты на уровне вокселя для t -критерия коэффициента регрессии β_1 , $p < 0,05$, односторонний; обратите внимание, что результаты оставались значимыми при более строгом пороговом значении высоты $p < 0,01$). Затем определяли тестирование значимости на основе теста перестановки, в котором диагностические метки случайным образом перетасовывали по отношению к отдельным картам НМ сигнала. Это обеспечивало получение показателя пространственной протяженности для каждого из 10000 переставленных наборов данных, сформировав нулевое распределение, по которому можно рассчитать вероятность случайного наблюдения пространственной протяженности k эффекта в истинных данных. Таким образом, данный тест корректирует множественные сравнения, определяя, была ли пространственная протяженность эффекта k больше, чем можно было бы ожидать случайно ($p_{\text{с поправкой}} < 0,05$; 10000 перестановок).

[0119] Для более подробного топографического описания воксельных эффектов в SN использовали апостериорный, множественный линейный регрессионный анализ для вокселей SN, чтобы предсказать силу эффекта как функцию координат вокселя MNI в x (абсолютное расстояние от средней линии), направления y и z в пределах маски SN. Для полноты также проводили анализ области, представляющей интерес, среднего НМ сигнала по всей маске SN. Данный анализ области, представляющей интерес, состоял из надежного линейного регрессионного анализа, включая катушку для головы, возраст и неполный охват SN (да/нет) в качестве ковариат помех.

[0120] Способность НМ-МРТ разделять участников на основе диагностической группы определяли путем расчета оценок размера эффекта и площади под кривой рабочих характеристик приемника на основе среднего сигнала НМ-МРТ в вокселях, определенных в первичном воксельном анализе, имеющих отношение к расстройству, связанному с употреблением кокаина (далее обозначаемых «воксели, связанные с употреблением кокаина»: воксели, демонстрирующие диагностический эффект посредством первичного воксельного анализа или посредством воксельного анализа после процедуры исключения по одному). Процедуру исключения по одному использовали для получения показателя величины эффекта, не зависящей от выбора вокселя: для данного участника воксели, в которых переменная, представляющей интерес, была связана с сигналом НМ-МРТ, сначала идентифицировали в анализе, включая всех участников, кроме данного (удержанного) участника. Затем из данного набора вокселей рассчитывали средний сигнал участника, которого удерживали. Данную процедуру повторяли для всех участников, так что у каждого участника извлекали среднее значение сигнала НМ-МРТ, полученное в результате анализа, который их исключал. Доверительные интервалы для показателей размера эффекта Коэна

d и f^2 определяли путем начальной загрузки.

[0121] Частичные корреляции, связанные с клиническими показателями сигнала НМ-МРТ, извлеченного из вокселей употребления кокаина, с возрастом и употреблением табака в качестве ковариантов. Использовали частичную (непараметрическую) корреляцию Спирмена, поскольку клинические показатели не были нормально распределены согласно критерию Лиллифорса при $p < 0,05$.

[0122] *Методы фМРТ*

[0123] Данные фМРТ собирали у 37 участников исследования (20 потребителей кокаина, 17 контролей). Зависимую от уровня кислорода в крови (BOLD) фМРТ получали, когда участники выполняли задание задержки денежного вознаграждения. Эхо-планарные изображения получали со следующими параметрами: время повторения (TR)=1500 мс; время эха (TE)=27 мс; угол поворота=60°; разрешение в плоскости=3,5 × 3,5 мм²; толщина среза=4 мм; зазор между срезами=1 мм. Всего имело место 2 цикла по 12,1 мин. Изображения фМРТ предварительно обрабатывали с использованием стандартных методов в SPM12, включая коррекцию времени среза, повторное выравнивание, корегистрацию по T1-взвешенным снимкам, пространственную нормализацию к стандартному пространству MNI и сглаживание (полная ширина 6 мм при половине максимального ядра). Использованная задача задержки денежного вознаграждения была аналогична стандартной версии (24), включающей представление визуальных сигналов (геометрических фигур), связанных с последующим получением обратной связи относительно денежного вознаграждения (1 \$ или 5 \$), денежных потерь (1 \$ или 5 \$) или отсутствия исхода (0 \$). Задача состояла из 110 испытаний, поровну разделенных на 5 условий. Вероятность зарабатывания денег или избежания убытков получали за счет того, что участники быстро нажимают клавиши, следуя визуальной подсказке. Время, доступное для нажатия клавиши, персонализировали в зависимости от скорости движения участников во время пробного тестирования. Модель первого уровня включала в себя регрессоры серии импульсов для всех 5 условий в течение периода ожидания (определяемого как период после нажатия кнопки и до получения обратной связи), периода ожидания (после предъявления сигнала и до нажатия кнопки) и периода исхода (когда обратную связь отправляли). Регрессоры помех включали 24 параметра движения (6 параметров движения и их квадраты, производные и квадраты производных) и отрезки, относящиеся к сеансу, соответствующие 2 циклам. Как и в предыдущей работе (15), активацию во время ожидания вознаграждения определяли контрастом между условиями вознаграждения в 5 \$ и 0 \$. Для каждого участника извлекали сигнал от данного контраста в маске вентральной части полосатого тела (из общедоступной функциональной маски полосатого тела //osf.io/jkzwp/). Вентральная часть полосатого тела представляет собой структуру головного мозга, которую чаще всего исследуют при использовании этой задачи (19), и было показано, что она обеспечивает устойчивое и надежное считывание активности, связанной с вознаграждением, во время этой задачи (25). Для определения взаимосвязи с НМ-МРТ, использовали линейную регрессию для исследования влияния диагноза, сигнала НМ-МРТ

в вокселях употребления кокаина и взаимодействия диагноза по сигналу НМ-МРТ с упреждающей активностью BOLD в вентральной части полосатого тела, с осуществлением контроля возраста и употребления табака.

[0124] Результаты

[0125] *Влияние диагностики на сигнал НМ-МРТ в черной субстанции*

[0126] *Априорный воксельный анализ различий между потребителями кокаина и контролями*

[0127] Подгруппа вокселей, расположенных в основном вентро-латерально в SN, демонстрировала значимо повышенный сигнал НМ-МРТ (соотношение контраста к шуму) у потребителей кокаина по сравнению с контрольной группой (344 из 1775 вокселей при $p < 0,05$, устойчивая линейная регрессия, с осуществлением контроля возраста, катушки для головы и количества сигарет в день; $r_{\text{с поправкой}} = 0,025$, тест перестановки; пиковые координаты MNI вокселя [x, y, z]: 6, -26, -17 мм; см. фигуры 2B). В данной выборке относительно малокурящих курильщиков употребление табака не было значимо ассоциировано с различиями в сигнале НМ-МРТ (267 вокселей SN продемонстрировали сигнал, который положительно коррелировал с числом выкуренных сигарет в день в первичной модели линейной регрессии, $r_{\text{с поправкой}} = 0,054$).

[0128] На основе средних значений сигнала НМ-МРТ, извлеченных из вокселей, где потребители кокаина продемонстрировали повышенный сигнал НМ-МРТ по сравнению с контролем в воксельном анализе (воксели употребления кокаина, показанные красным цветом на фигуре 2B, а извлеченные значения из этих вокселей, показанные на верхней панели фигуры 2A), диагноз расстройства, связанного с употреблением кокаина, оказывал умеренное или значительное влияние на сигнал НМ-МРТ (показатель Коэна $d = 1,34$, 95% доверительный интервал [CI]=0,91-1,90, показатель Коэна $f_2 = 0,46$, 95% CI=0,19-0,95; несмещенный исключенный показатель Коэна $d = 0,77$, 95% CI=0,35-1,27, показатель Коэна $f_2 = 0,15$, 95% CI=0,02-0,43; все оценки основаны на сигнале НМ-МРТ с поправкой на возраст, катушку для головы и употребление табака). Диагностические различия в скорректированном сигнале НМ-МРТ, извлеченном из вокселей употребления кокаина, сохранялись от умеренных до значительных при анализе подгрупп исследуемой выборки для устранения возможных ошибок (с осуществления контроля по количеству лет образования: показатель Коэна $d = 0,76$, 95% CI=0,22-1,39, $n = 38$; контроль депрессивных симптомов: показатель Коэна $d = 0,84$, 95% CI=0,31-1,52, $n = 37$; контроль воспринимаемой социальной поддержки: показатель Коэна $d = 1,06$, 95% CI=0,52-1,72, $n = 37$; исключая непотребителей табака: показатель Коэна $d = 1,05$, 95% CI=0,50-1,74, $n = 28$; исключая участников при получении снимков с 8-канальной катушкой: показатель Коэна $d = 1,38$, CI=0,93-1,97, $n = 51$). Кроме того, большинство потребителей кокаина могут быть успешно классифицированы по отношению ко всем 35 контрольным группам на основе скорректированного сигнала НМ-МРТ, извлеченного из вокселей употребления кокаина (площадь под кривой рабочей характеристики приемника [AUC]=0,83, несмещенная AUC исключения по одному=0,71; фигура 2).

[0129] Для полноты исследования изучали сигнал НМ-МРТ, усредненный по всей SN с использованием анализа области, представляющей интерес. В данном случае снова потребители кокаина продемонстрировали значительно повышенный сигнал НМ-МРТ по сравнению с контролями ($t_{49}=2,07$, $p=0,044$, показатель Коэна $d=0,62$, 95% CI=0,19-1,12, надежная линейная регрессия, с осуществлением контроля возраста, поворота головы, употребления табака и неполного охвата SN; AUC=0,69).

[0130] *Исследовательский анализ взаимосвязи между сигналом НМ-МРТ черной субстанции и показателями тяжести употребления кокаина.*

[0131] Было проверено, коррелирует ли сигнал НМ-МРТ, извлеченный из вокселей употребления кокаина, с тяжестью употребления кокаина, и не было обнаружено значимой корреляции с продолжительностью употребления ($\rho=-0,33$ $p=0,18$) или количеством денег, потраченных на кокаин в неделю ($\rho=-0,08$, $p=0,74$; частичные корреляции Спирмена, с осуществлением контроля возраста и употребления табака).

[0132] *Исследовательский анализ взаимосвязи между сигналом НМ-МРТ в черной субстанции и реакцией вентральной части полосатого тела на ожидание вознаграждения*

[0133] Для исследования взаимосвязи результатов НМ-МРТ с нарушением функции связанной с дофамином цепи при расстройстве, связанном с употреблением кокаина, активацию фМРТ BOLD измеряли в вентральной части полосатого тела во время ожидания денежного вознаграждения. Как и ожидалось, у всех участников сигнал BOLD был выше в вентральной части полосатого тела при ожидании вознаграждения по сравнению с отсутствием вознаграждения ($t_{36}=2,56$, $p=0,015$, одновыборочный t-критерий контраста [5 \$ - 0 \$] во время ожидания). Однако эта связанная с вознаграждением активация в вентральной части полосатого тела не отличалась между группами ($\beta=0,038$, $t_{32}=0,72$, $p=0,48$) и не коррелировала с сигналом НМ-МРТ в вокселях употребления кокаина у всех участников ($\beta=-0,015$, $t_{32}=-1,52$, $p=0,14$). Также отсутствовала группа в зависимости от взаимодействия сигнала НМ-МРТ при связанной с вознаграждением активации в вентральной части полосатого тела ($p=0,24$; линейная регрессия, с осуществлением контроля возраста и употребления табака).

[0134] Обсуждение

[0135] В данном документе представлены данные, демонстрирующие повышенный сигнал НМ-МРТ в SN у индивидуумов с расстройством, связанным с употреблением кокаина. Это повышение не присутствовало во всей SN, а скорее преобладало в более вентральных и латеральных подобластях SN. Учитывая, что сигнал НМ-МРТ отражает концентрацию синтетических меланинов в экспериментальных препаратах (8) и НМ в посмертной ткани среднего мозга (5) и что накопление НМ в SN зависит от дофаминовой функции (5, 12, 13), эти результаты предполагают, что потребители кокаина демонстрируют повышенную концентрацию НМ в этих подобластях SN, что может свидетельствовать о дофаминергической дисфункции.

[0136] Обнаружение повышенного сигнала НМ у потребителей кокаина было неожиданным, учитывая предыдущие исследования ПЭТ, продемонстрировавшие, что

пресинаптический дофамин притупляется при расстройствах, связанных с употреблением кокаина (1-4). Однако данное несоответствие дает дополнительное представление о патофизиологии передачи дофаминовых сигналов при этом расстройстве. Комбинация притупленного высвобождения дофамина в полосатом теле с повышенным уровнем НМ в SN предполагает, что дофамин распределяется по-разному у потребителей кокаина по сравнению с контролями. Меньшая концентрация дофамина в синаптических везикулах и более высокий уровень дофамина в цитозольном пуле могли бы объяснить расхождение между исследованиями ПЭТ, которые оценивают высвобождение дофамина из везикул, и визуализацией НМ, который накапливается на основе концентрации дофамина в цитозоле (12, 26). С другой стороны, если бы расстройство, связанное с употреблением кокаина, было ассоциировано с глобальным и стойким снижением синтеза дофамина, можно было бы ожидать снижения сигнала как на ПЭТ, так и на НМ-МРТ.

[0137] Существует ряд предыдущих исследований, которые поддерживают гипотезу о том, что расстройство, связанное с употреблением кокаина, включает перераспределение дофамина между везикулярными и цитозольными запасами (графическое изображение этой гипотезы см. на фигуре 3). Хроническое воздействие кокаина ассоциировано со снижением экспрессии везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), что приводит к уменьшению уровня дофамина в везикулярном пуле и повышению его в цитозольном пуле. Снижение VMAT2 было показано у отличных от человека приматов, которые постоянно принимают кокаин самостоятельно (27), и у людей, употребляющих кокаин (28). Посмертные исследования человека также демонстрируют снижение VMAT2 в полосатом теле у потребителей кокаина (29-31).

[0138] Притупление экспрессии VMAT2 при расстройстве, связанном с употреблением кокаина, может объяснять снижение пресинаптического высвобождения дофамина, наблюдаемое при ПЭТ (1-4), а также может объяснить снижение накопления [18F]DOPA, наблюдаемое в этой популяции (32), поскольку это, вероятно, зависит от концентрации радиометки в синаптических везикулах (33). Также было показано, что сниженная экспрессия VMAT2 коррелирует с повышенным образованием НМ в среднем мозге (12, 34). Хотя было показано, что употребление кокаина ассоциировано с измененной экспрессией ауторецепторов D2 и некоторых других белков (1, 35), эти изменения обычно смешают как накопление НМ, так и высвобождение дофамина в одном направлении. Изменение VMAT2, с другой стороны, выделяется как экономное объяснение наблюдаемых изменений, происходящих в противоположных направлениях. В совокупности эти визуализирующие исследования указывают на то, что употребление кокаина ассоциировано с более низким уровнем дофамина в везикулярном пуле и более высокой концентрацией в цитозольном компартменте. Тем не менее, для подтверждения гипотезы необходимо исследование визуализации VMAT2 и высвобождения дофамина у потребителей кокаина в комбинации с НМ-МРТ среднего мозга. Если употребление кокаина действительно повышает уровень цитозольного дофамина, это может представлять риск для нейронов, поскольку окисление дофамина в этом компартменте образует

реактивные виды хинонов (36); однако четкие доказательства повышенной гибели дофаминовых клеток (37) или риска болезни Паркинсона (38) у потребителей кокаина отсутствуют.

[0139] Альтернативная интерпретация основного результата состоит в том, что повышение НМ у потребителей кокаина является результатом повторяющихся эпизодических всплесков дофамина, которые происходили в течение жизни участников, которые могут не фиксироваться с помощью ПЭТ. Поскольку НМ гранулы удаляются только после гибели клеток (26) и, таким образом, служат долгосрочным репортером функции дофамина, даже длительное употребление кокаина в анамнезе (которое может внезапно приводить к избытку дофамина во время употребления кокаина) может проявляться как стойкое повышение сигнала НМ-МРТ. Для рассмотрения этой возможности потребуются дополнительные продольные исследования.

[0140] В качестве начальной проверки функциональной значимости результатов изучали, коррелирует ли сигнал НМ-МРТ в вокселях употребления кокаина в SN с реакцией фМРТ на ожидание вознаграждения в вентральной части полосатого тела во время задания задержки денежного вознаграждения, устойчивом тесте функции системы вознаграждения (15, 19, 25). Значимой корреляции не обнаруживали. Возможно, это не является удивительным, поскольку аномалия у потребителей кокаина не была сгруппирована возле «лимбической» части SN или вентральной области покрышки [дорсо-медиальные области чрезмерно инклюзивной маски SN (21)], которые направляют основные проекции в вентральную часть полосатого тела. Скорее, топографический анализ продемонстрировал, что групповые различия преобладают в вентральной (или «когнитивной») части SN (21), подобласти с заметными проекциями на дорсальную часть полосатого тела, которая, как считается, участвует в когнитивной гибкости и других функциях более высокого порядка. В то время как ПЭТ-визуализация дофаминовой функции у потребителей кокаина обнаружила устойчивые доказательства дофаминергических изменений в дорсальной части полосатого тела, они также обнаружили выраженные изменения в вентральной части полосатого тела. Интересно, что наблюдение, что у потребителей кокаина наблюдается увеличение сигнала НМ-МРТ в областях, проецируемых в дорсальной части SN, но не в областях, выступающих в вентральной части полосатого тела, согласуется с предыдущим наблюдением значительного снижения VMAT2 в дорсальной, но не вентральной части полосатого тела в этой популяции (28, 31). Что бы ни лежало в основе этого анатомического паттерна, он подчеркивает, что цепи полосатого тела, обслуживающие когнитивные функции, могут быть важны при расстройстве, связанном с употреблением кокаина, и что будущие исследования могут быть более эффективно подготовлены для определения функционального значения изменения сигнала НМ-МРТ при этом расстройстве путем исследования когнитивных процессов более высокого уровня в дополнение к задачам вознаграждения.

[0141] Основным ограничением данного исследования является относительно небольшая, состоящая полностью из лиц мужского пола выборка. Однако этот первый

отчет о НМ-МРТ при расстройствах, связанных с употреблением наркотических средств, подтверждает перспективность данного метода для измерения функции дофамина в этой популяции. Единственным предыдущим исследованием НМ-МРТ для изучения употребления психоактивных веществ была предварительная оценка размера области SN в небольшой группе пациентов с психотическими заболеваниями. Пациенты с психотическими расстройствами с сопутствующим употреблением психоактивных веществ демонстрировали более высокую площадь SN, чем пациенты, не употребляющие психоактивные вещества (39). Предыдущие работы по изучению концентрации НМ в посмертных тканях при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ, не проводились, и это может стать важным будущим направлением для получения конвергентной поддержки результатов. Необходимы дальнейшие исследования для решения вопроса об обобщении, особенно в свете результатов, демонстрирующих взаимосвязь уровня тенденции между НМ-МРТ и употреблением табака (которая вполне может достичь значимости в большей выборке или у более активных курильщиков). Предполагая, что повышенный НМ сигнал связан с подавлением VMAT2 (27, 28), зарегистрированный фенотип НМ-МРТ может быть специфическим для кокаина или других наркотических средств, влияющих на VMAT2 [возможно, включая метамфетамин, хотя его связь с VMAT2 менее ясна (1)]. Отсутствие значимой корреляции между сигналом НМ-МРТ и продолжительностью употребления кокаина в данных, приведенных в данном документе, является неожиданным. Учитывая, что НМ накапливается с течением времени, ожидается, что более продолжительное употребление приведет к преувеличению любых отклонений, наблюдаемых у потребителей кокаина. Однако отсутствие значимой взаимосвязи может быть связано с ограниченным диапазоном продолжительности употребления в выборке, раскрытой в данном документе, поскольку все участники употребляли кокаин в течение многих лет. Сигнал НМ-МРТ не отражает ни одного биологического процесса, но может быть изменен вследствие изменений в синтезе дофамина (12), переносом дофамина в везикулы (34) или гибелью дофаминовых клеток (6). Такая неспецифичность характерна для методов визуализации (40, 41) и свидетельствует в пользу применимости мультимодальных исследований для триангуляции нейробиологических механизмов, поскольку результаты, полученные в данном документе, можно интерпретировать в свете предыдущих отчетов о ПЭТ-визуализации. В то время как интерпретация результатов НМ-МРТ упрощается вследствие отсутствия повышенной гибели дофаминовых клеток у потребителей кокаина (37), интерпретация результатов НМ-МРТ при нарушениях, демонстрирующих значительную гибель клеток в комбинации с измененным накоплением НМ, может быть более сложной.

[0142] В данном случае данные НМ-МРТ были представлены для аномального накопления НМ у потребителей кокаина, что является косвенным признаком дофаминовой дисфункции, согласующимся с предыдущей работой. Изучаемый предмет, раскрытый в данном документе, таким образом, позиционирует НМ-МРТ как перспективный инструмент исследования зависимости и поддерживает его разработку в качестве

биомаркера-кандидата для расстройств, связанных с употреблением стимуляторов. Учитывая центральную роль дофамина в развитии зависимости и простоту получения данных НМ-МРТ, этот метод может улучшить понимание изменений дофамина при аддикции, особенно поскольку он дает возможность изучать более молодые группы риска и описывать продольные траектории изменений дофамина, которые было сложно изучать с помощью ПЭТ.

[0143] Ссылки для примера 1

1. Ashok AH, Mizuno Y, Volkow ND, Howes OD. Association of Stimulant Use With Dopaminergic Alterations in Users of Cocaine, Amphetamine, or Methamphetamine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:511-519.
2. Martinez D, Carpenter KM, Liu F, Slifstein M, Broft A, Friedman AC, Kumar D, Van Heertum R, Kleber HD, Nunes E. Imaging dopamine transmission in cocaine dependence: link between neurochemistry and response to treatment. *Am J Psychiatry*. 2011;168:634-641.
3. Martinez D, Narendran R, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Broft A, Huang Y, Cooper TB, Fischman MW, Kleber HD, Laruelle M. Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *Am J Psychiatry*. 2007;164:622-629.
4. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen AD, Dewey SL, Pappas N. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*. 1997;386:830-833.
5. Cassidy CM, Zucca FA, Girgis RR, Baker SC, Weinstein JJ, Sharp ME, Bellei C, Valmadre A, Vanegas N, Kegeles LS, Brucato G, Jung Kang U, Sulzer D, Zecca L, Abi-Dargham A, Horga G. Neuromelanin-sensitive MRI as a noninvasive proxy measure of dopamine function in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:5108-5117.
6. Sulzer D, Cassidy C, Horga G, Kang UJ, Fahn S, Casella L, Pezzoli G, Langley J, Hu XP, Zucca FA, Isaias IU, Zecca L. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2018;4:11.
7. Zecca L, Fariello R, Riederer P, Sulzer D, Gatti A, Tampellini D. The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease. *FEBS Lett*. 2002;510:216-220.
8. Trujillo P, Summers PE, Ferrari E, Zucca FA, Sturini M, Mainardi LT, Cerutti S, Smith AK, Smith SA, Zecca L, Costa A. Contrast mechanisms associated with neuromelanin-MRI. *Magn Reson Med*. 2017;78:1790-1800.
9. Zecca L, Bellei C, Costi P, Albertini A, Monzani E, Casella L, Gallorini M, Bergamaschi L, Moscatelli A, Turro NJ, Eisner M, Crippa PR, Ito S, Wakamatsu K, Bush WD, Ward WC, Simon JD, Zucca FA. New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:17567-17572.
10. Martin-Bastida A, Lao-Kaim NP, Roussakis AA, Searle GE, Xing Y, Gunn RN, Schwarz ST, Barker RA, Auer DP, Piccini P. Relationship between neuromelanin and dopamine terminals within the Parkinson's nigrostriatal system. *Brain*. 2019;142:2023-2036.

11. Watanabe Y, Tanaka H, Tsukabe A, Kunitomi Y, Nishizawa M, Hashimoto R, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Tomiyama N. Neuromelanin magnetic resonance imaging reveals increased dopaminergic neuron activity in the substantia nigra of patients with schizophrenia. *PLoS One*. 2014;9:e104619.
12. Sulzer D, Bogulavsky J, Larsen KE, Behr G, Karatekin E, KleiMHan MH, Turro N, Krantz D, Edwards RH, Greene LA, Zecca L. Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:11869-11874.
13. Cebrian C, Zucca FA, Mauri P, Steinbeck JA, Studer L, Scherzer CR, Kanter E, Budhu S, Mandelbaum J, Vonsattel JP, Zecca L, Loike JD, Sulzer D. MHC-I expression renders catecholaminergic neurons susceptible to T-cell-mediated degeneration. *Nat Commun*. 2014;5:3633.
14. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends Neurosci*. 2019;42:205-220.
15. Oldham S, Murawski C, Fornito A, Youssef G, Yucel M, Lorenzetti V. The anticipation and outcome phases of reward and loss processing: A neuroimaging meta-analysis of the monetary incentive delay task. *Hum Brain Mapp*. 2018;39:3398-3418.
16. Urban NB, Slifstein M, Meda S, Xu X, Ayoub R, Medina O, Pearlson GD, Krystal JH, Abi-Dargham A. Imaging human reward processing with positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;221:67-77.
17. Schott BH, Minuzzi L, Krebs RM, Elmenhorst D, Lang M, Winz OH, Seidenbecher CI, Coenen HH, Heinze HJ, Zilles K, Duzel E, Bauer A. Mesolimbic functional magnetic resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release. *J Neurosci*. 2008;28:14311-14319.
18. Luijten M, Schellekens AF, Kuhn S, Machielse MW, Sescousse G. Disruption of Reward Processing in Addiction : An Image-Based Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:387-398.
19. Balodis IM, Potenza MN. Anticipatory reward processing in addicted populations: a focus on the monetary incentive delay task. *Biol Psychiatry*. 2015;77:434-444.
20. Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017;81:31-42.
21. Zhang Y, Larcher KM, Masic B, Dagher A. Anatomical and functional organization of the human substantia nigra and its connections. *Elife*. 2017;6.
22. Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, Farley GK. The multidimensional scale of perceived social support. *Journal of Personality Assessment*. 1988;52:30-41.
23. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories - IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 1996;67:588-597.
24. Andrews MM, Meda SA, Thomas AD, Potenza MN, Krystal JH, Worhunsky P, Stevens MC, O'Malley S, Book GA, Reynolds B, Pearlson GD. Individuals family history positive for alcoholism show functional magnetic resonance imaging differences in reward sensitivity that are

related to impulsivity factors. *Biol Psychiatry*. 2011;69:675-683.

25. Wu CC, Samanez-Larkin GR, Katovich K, Knutson B. Affective traits link to reliable neural markers of incentive anticipation. *Neuroimage*. 2014;84:279-289.

26. Zucca FA, Basso E, Cupaioli FA, Ferrari E, Sulzer D, Casella L, Zecca L. Neuromelanin of the human substantia nigra: an update. *Neurotox Res*. 2014;25:13-23.

27. Narendran R, Jedema HP, Lopresti BJ, Mason NS, Himes ML, Bradberry CW. Decreased vesicular monoamine transporter type 2 availability in the striatum following chronic cocaine self-administration in nonhuman primates. *Biol Psychiatry*. 2015;77:488-492.

28. Narendran R, Lopresti BJ, Martinez D, Mason NS, Himes M, May MA, Daley DC, Price JC, Mathis CA, Frankle WG. In vivo evidence for low striatal vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) availability in cocaine abusers. *Am J Psychiatry*. 2012;169:55-63.

29. Little KY, Krolewski DM, Zhang L, Cassin BJ. Loss of striatal vesicular monoamine transporter protein (VMAT2) in human cocaine users. *Am J Psychiatry*. 2003;160:47-55.

30. Little KY, Zhang L, Desmond T, Frey KA, Dalack GW, Cassin BJ. Striatal dopaminergic abnormalities in human cocaine users. *Am J Psychiatry*. 1999;156:238-245.

31. Wilson JM, Levey AI, Bergeron C, Kalasinsky K, Ang L, Peretti F, Adams VI, Smialek J, Anderson WR, Shannak K, Deck J, Niznik HB, Kish SJ. Striatal dopamine, dopamine transporter, and vesicular monoamine transporter in chronic cocaine users. *Ann Neurol*. 1996;40:428-439.

32. Wu JC, Bell K, Najafi A, Widmark C, Keator D, Tang C, Klein E, Bunney BG, Fallon J, Bunney WE. Decreasing striatal 6-FDOPA uptake with increasing duration of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 1997;17:402-409.

33. Kumakura Y, Cumming P. PET studies of cerebral levodopa metabolism: a review of clinical findings and modeling approaches. *Neuroscientist*. 2009;15:635-650.

34. Liang CL, Nelson O, Yazdani U, Pasbakhsh P, German DC. Inverse relationship between the contents of neuromelanin pigment and the vesicular monoamine transporter-2: human midbrain dopamine neurons. *J Comp Neurol*. 2004;473:97-106.

35. Worhunsky PD, Matuskey D, Gallezot JD, Gaiser EC, Nabulsi N, Angarita GA, Calhoun VD, Malison RT, Potenza MN, Carson RE. Regional and source-based patterns of [(11)C]-(+)-PHNO binding potential reveal concurrent alterations in dopamine D2 and D3 receptor availability in cocaine-use disorder. *Neuroimage*. 2017;148:343-351.

36. Segura-Aguilar J, Paris I, Munoz P, Ferrari E, Zecca L, Zucca FA. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2014;129:898-915.

37. Bennett BA, Hyde CE, Pecora JR, Clodfelter JE. Long-term cocaine administration is not neurotoxic to cultured fetal mesencephalic dopamine neurons. *Neurosci Lett*. 1993;153:210-214.

38. Asser A, Taba P. Psychostimulants and movement disorders. *Front Neurol*. 2015;6:75.

39. Tavares M, Reimao S, Chendo I, Carvalho M, Levy P, Nunes RG. Neuromelanin magnetic resonance imaging of the substantia nigra in first episode psychosis patients consumers of illicit substances. *Schizophr Res*. 2018;197:620-621.

40. Guo N, Hwang DR, Lo ES, Huang YY, Laruelle M, Abi-Dargham A. Dopamine depletion and in vivo binding of PET D1 receptor radioligands: implications for imaging studies in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1703-1711.

41. Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*. 2008;453:869-878.

[0144] ПРИМЕР 2 - Ассоциация между сигналом чувствительной к нейромеланину МРТ и замедлением психомоторного развития при депрессии в пожилом возрасте

[0145] Реферат

[0146] Депрессия в пожилом возрасте (LLD) является распространенным и инвалидизирующим состоянием у взрослых людей пожилого возраста, которое часто сопровождается замедлением обработки информации и скоростью ходьбы. Эти симптомы связаны с нарушением функции дофамина и иногда устраняются леводопой (L-DOPA). В данном исследовании 33 взрослых людей пожилого возраста с LLD включали в исследование для определения связи между косвенным показателем функции дофамина - чувствительной к нейромеланину магнитно-резонансной томографией (НМ-МРТ) - и исходным замедлением, измеренным с помощью теста цифровых символов и парадигмы скорости ходьбы. Во вторичных анализах также оценивали способность НМ-МРТ прогнозировать ответ на лечение L-DOPA в подгруппе этих пациентов (N=15), которые получали L-DOPA в течение 3 недель. Еще у одной подгруппы этих пациентов (N=6) получали снимки с помощью НМ-МРТ в начале исследования и после лечения, чтобы оценить влияние лечения L-DOPA на сигнал НМ-МРТ. Было обнаружено, что более низкий исходный уровень НМ-МРТ коррелирует с более медленной исходной скоростью ходьбы (346 из 1807 вокселей черной субстанции-вентральной области покрышки (SN-VTA), $P_{\text{поправкой}}=0,038$), особенно в более медиальной, передней и дорсальной части SN-VTA. Вторичный анализ не смог продемонстрировать ассоциацию между исходным уровнем НМ-МРТ и связанными с лечением изменениями скорости ходьбы, скорости обработки информации или тяжести депрессии (все $P_{\text{поправкой}} > 0,361$); обнаружили доказательства повышения сигнала НМ-МРТ через 3 недели после лечения L-DOPA по сравнению с исходным уровнем (200 из 1807 вокселей SN-VTA; $P_{\text{поправкой}}=0,046$). В целом, результаты показывают, что НМ-МРТ чувствительна к вариабельности скорости ходьбы у пациентов с LDD, предполагая, что этот неинвазивный метод МРТ может стать перспективным маркером связанного с дофамином психомоторного замедления в гериатрической нейропсихиатрии.

[0147] Введение

[0148] Депрессия в пожилом возрасте (LLD) является распространенным и инвалидизирующим состоянием среди взрослых людей пожилого возраста, которое часто рецидивирует, может стать хроническим и часто не поддается лечению антидепрессантами (1-4). Дефицит мотивации, замедленная скорость обработки информации и нарушения походки являются важными аспектами фенотипа LLD и позволяют предположить, что дофаминергическая дисфункция может играть ключевую патофизиологическую роль (5-7).

Эти особенности являются негативными прогностическими факторами для лечения антидепрессантами (8) и, в более широком смысле, предвещают неблагоприятные последствия для здоровья, включая смерть (9, 10). Недавняя работа предполагает, что монотерапия карбидопой/леводопой (L-DOPA) значительно улучшает скорость обработки информации, скорость ходьбы и симптомы депрессии у взрослых людей пожилого возраста с депрессией за счет повышения доступности дофамина в отдельных подобластях полосатого тела (11). Тем не менее, LLD является гетерогенным и этиологически сложным заболеванием, что предполагает необходимость неинвазивных и масштабируемых методов для выявления лиц с дефицитом дофамина и персонализации их лечения. В качестве первой стадии в этом направлении изучали способность чувствительной к нейромеланину магнитно-резонансной томографии (НМ-MPT) фиксировать связанные с дофамином фенотипы при LDD, в частности, замедление психомоторных реакций.

[0149] Психомоторное замедление имеет большое клиническое значение для LDD, и оно было связано с дофаминовой функцией. При LLD сниженная скорость обработки информации предсказывает более слабую острую реакцию на антидепрессанты (8) и более высокий риск деменции (12), в то время как замедленная походка повышает риск падений (13), инвалидности (14) и смертности (6). Считается, что психомоторное замедление у пожилых людей, по меньшей мере частично, связано со снижением дофаминовой передачи с возрастом (15-17), что согласуется с исследованиями человека и доклиническими исследованиями, связывающими мезостриарную дофаминергическую передачу со скоростью ходьбы (18, 19). Учитывая эту связь, наличие психомоторного замедления может указывать на лежащий в основе дофаминергический дефицит, который может быть центральным в патофизиологии LDD (7) и который, возможно, может быть устранен с помощью продофаминергических препаратов, таких как L-DOPA. Действительно, предыдущая работа продемонстрировала, что у индивидуумов с LLD с замедленной скоростью ходьбы монотерапия L-DOPA может нормализовать психомоторное замедление и депрессивные симптомы за счет нормализации мезостриарной дофаминовой передачи (11). Хотя эти результаты обнадеживают, замедленная скорость ходьбы является косвенным и неспецифическим маркером дефицита дофамина, что позволяет предположить, что более прямые измерения, такие как НМ-MPT, могут оптимизировать отбор пациентов с LDD, которые могут получить наибольшую пользу от лечения L-DOPA.

[0150] НМ-MPT представляет собой неинвазивный метод визуализации, который позволяет визуализировать концентрацию нейромеланина (НМ) в областях, богатых НМ (20, 21). НМ является продуктом метаболизма дофамина, который накапливается в дофаминергических нейронах черной субстанции (SN) (22-25). НМ-MPT-визуализация SN недавно была подтверждена как маркер дофаминовой функции, при этом сигнал НМ-MPT коррелирует с показателями позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) способности высвободить дофамин в полосатом теле и фиксирует дофаминовые дисфункции, ассоциированные с психическими заболеваниями (20). Таким образом, НМ-MPT уникально подходит в качестве потенциального биомаркера для выбора лечения у пациентов с

дофаминовой дисфункцией, включая, по меньшей мере, некоторых пациентов с LDD, и может быть широко принят, учитывая его неинвазивность, экономическую эффективность и отсутствие ионизирующего излучения.

[0151] Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы определить применимость НМ-МРТ в качестве потенциального биомаркера для психомоторного замедления и начать тестирование его способности прогнозировать и контролировать ответ на лечение L-DOPA при LLD. Не ограничиваясь теорией, считается, что индивидуумы с более медленной обработкой информации и с более медленной походкой будут демонстрировать более низкую дофаминовую функцию, измеренную с помощью НМ-МРТ. Кроме того, во вторичном анализе небольшой выборки исследовали способность НМ-МРТ прогнозировать улучшение психомоторного замедления после лечения L-DOPA. При анализе другой подгруппы пациентов также изучали чувствительность НМ-МРТ к выявлению продольных изменений дофаминовой функции, ассоциированных с лечением L-DOPA.

[0152] Методы и материалы

[0153] Субъекты

[0154] Описанные исследования проводили в Исследовательской клинике депрессии взрослых и депрессии пожилого возраста при Психиатрическом институте штата Нью-Йорк (NYSPI) и одобряли Институциональным наблюдательным советом NYSPI. Программа исследований LLD включает многочисленные терапевтические и патофизиологические исследования. Для увеличения размера выборки объединяли данные двух исследований, имеющих схожие критерии отбора и использующих одну и ту же последовательность НМ-МРТ. Первое исследование (N=18; исследование 1) представляло собой исследование лечения антидепрессантами, из которого использовали только исходные данные. Второе исследование (N=15; исследование 2) представляло собой открытое испытание L-DOPA, из которого использовали исходные данные и данные после лечения (набор данных для анализа до и после лечения L-DOPA) Из этих 15 индивидуумов последующие данные НМ-МРТ после получения L-DOPA собирали у 6. См. фигуру 5 для дальнейшего изображения образца, включенного в анализы. Все субъекты (N=33; исследование 1+исследование 2) были взрослыми амбулаторными пациентами в возрасте ≥ 60 лет, у которых диагностировали с помощью Diagnostic and Statistical Manual 5 большое депрессивное расстройство, дистимию или депрессию без других уточнений, и у них имела место минимальная оценка депрессивных симптомов по стандартизированной шкале (шкале оценки депрессии Гамильтона [HRSD] ≥ 16 или шкале оценки депрессии Центра эпидемиологических исследований ≥ 10). Субъектов, которые злоупотребляли психоактивными веществами или демонстрировали зависимость, у которых диагностировали психотическое расстройство, биполярное расстройство или возможную деменцию, имели балл по шкале краткого обследования психического статуса ≤ 24 , пункт о суициде HRSD > 2 или балл общего клинического впечатления-тяжесть, составляющий 7, при исходном уровне, исключали. Субъектов с острым или тяжелым заболеванием,

остеоартритом или заболеванием суставов, ограничивающим подвижность, противопоказанием к МРТ или получавшие в течение последних 4 недель психотропные или другие препараты, которые, как известно, влияют на дофамин, также исключали.

[0155] *Оценки*

[0156] Скорость обработки оценивали с использованием теста цифровых символов из шкалы интеллекта взрослых Wechsler-III (26). Скорость походки измеряли в м/с как отдельную задачу, в которой участники исследования шли со своей обычной или нормальной скоростью на 15-футовом маршруте ходьбы. Завершали два испытания, и итоговое измерение скорости ходьбы регистрировали как среднее значение этих двух испытаний. Тяжесть депрессии оценивали с помощью HRSD из 24 пунктов.

[0157] *Схема исследования 1*

[0158] Оценки и данные МРТ получали на исходном уровне, до начала лечения антидепрессантами (N=18). Более подробную информацию можно найти на сайте clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01931202.

[0159] *Схема исследования 2*

[0160] Включение в данное исследование также требовало снижения скорости ходьбы (определяемой как средняя скорость ходьбы на дистанции 15' < 1 м/с). Оценки и данные МРТ получали на исходном уровне, до начала лечения L-DOPA (N=15). После МРТ субъекты начинали принимать 37,5 мг карбидопы/150 мг леводопы один раз в день (9:00). После одной недели введения этой дозы субъектов инструктировали принимать 37,5 мг карбидопы/150 мг леводопы два раза в день (9:00 и 17:00). В течение третьей недели лечения субъекты принимали 37,5 мг карбидопы/150 мг леводопы три раза в день (9:00, 12:00 и 17:00). Участников инструктировали придерживаться того же времени введения доз на протяжении всего исследования, как описано выше. Подгруппа этих участников (N=6) прошла МРТ после лечения после визита на неделе 3, когда проводили оценки после лечения. См. ранее опубликованные отчеты основных результатов для полного описания процедур исследования (11); более подробную информацию можно найти на сайте clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02744391. Обработку и скорость ходьбы оценивали на исходном уровне, а затем еженедельно во время лечения L-DOPA (т.е. недели 0-3). Оценки проводили примерно в 13:00 для контроля эффектов времени суток и продолжительности со времени введения последней утренней дозы L-DOPA (ожидается, что это будет соответствовать 4 часам). HRSD также выполняли на неделе 0 и неделе 3. Изменения в скорости обработки данных, скорости походки и HRSD принимали за разницу между неделями 3 и неделями 0.

[0161] Магнитно-резонансная томография

[0162] Магнитно-резонансные изображения головного мозга получали для всех участников на сканере GE MR750 3.0T с использованием 32-канальной катушки для головы Nova с фазированной решеткой. Данные НМ-МРТ получали с помощью 2D-последовательности градиентного эха с контрастом переноса намагниченности (2D GRE-MT) со следующими параметрами (20): время повторения (TR)=260 мс; время эха (TE)=2,68

мс; угол поворота=40°; плоскостное разрешение=0,39 × 0,39 мм²; частичное покрытие головного мозга полем зрения (FoV)=162 × 200; матрица=416 × 512; количество срезов=10; толщина среза=3 мм; зазор среза=0 мм; смещение частоты передачи намагничивания=1200 Гц; количество возбуждений (NEX)=8; время получения=8,04 мин. Протокол назначения срезов состоял из ориентации стопки изображений вдоль линии передней комиссуры-задней комиссуры и помещения верхнего среза на 3 мм ниже дна третьего желудочка, при рассмотрении в сагиттальной плоскости в середине головного мозга. Данный протокол обеспечивал покрытие SN-содержащих частей среднего мозга (а также корковых и подкорковых структур, окружающих ствол головного мозга) с высоким пространственным разрешением в плоскости с использованием короткого сканирования, легко переносимого клиническими популяциями. Для предварительной обработки данных НМ-МРТ получали 3D структурную МРТ BRAVO с T1-взвешенным изображением всего головного мозга с высоким разрешением со следующими параметрами: время инверсии=450 мс, TR=7,85 мс, TE=3,10 мс, угол поворота=12°, FoV=240 × 240, матрица=300 × 300, количество срезов=220, изотропный размер вокселя=0,8 мм³).

[0163] Данные НМ-МРТ предварительно обрабатывали с использованием конвейера, объединяющего SPM и ANT, что ранее продемонстрировало достижение высокой надежности повторного тестирования (27). Конвейер состоял из следующих стадий: (1) извлечение области головного мозга из изображения T1w с использованием *'antsBrainExtraction.sh'*; (2) пространственная нормализация изображения T1w, извлеченного из головного мозга, в пространство MNI с использованием *'antsRegistrationSyN.sh'* (жесткий+аффинный+деформируемый SyN); (3) совместная регистрация изображения НМ-МРТ с изображением T1w с использованием *'antsRegistrationSyN.sh'* (жесткий); (4) пространственная нормализация изображений НМ-МРТ к пространству MNI с помощью одностадийного преобразования, объединяющего преобразования, оцененные на стадиях (2) и (3), с использованием *'antsApplyTransforms'*; (5) повторная выборка пространственно-нормализованного изображения НМ-МРТ до изотропного разрешения 1 мм с использованием *'ResampleImage'*; (6) пространственное сглаживание пространственно-нормализованного изображения НМ-МРТ с гауссовским ядром полной ширины на половине максимума 1 мм с использованием *'SPM-Smooth'*. Предварительно обработанные изображения НМ-МРТ затем использовали для оценки карт коэффициента контрастности НМ-МРТ (CNR). CNR НМ-МРТ в каждом вокселе рассчитывали как процентную разницу сигнала интенсивности сигнала НМ-МРТ в данном вокселе (IV) от интенсивности сигнала в ножке большого мозга (ICC), области трактов белого вещества, которая, как известно, имеет минимальное количество НМ. содержание в виде: $CNR_V = \{ [I_V - \text{режим}(I_{CC})] / \text{режим}(I_{CC}) \} * 100$. При этом режим (ICC) рассчитывали для каждого участника из функции сглаживания ядра, подходящей для гистограммы всех

вокселей в маске CC (20).

[0164] Статистический анализ

[0165] Априорный анализ изучал гипотезу о том, что более низкий исходный уровень CNR НМ-MPT будет коррелировать с более медленными психомоторными переменными (тест цифровых символов и скорость походки; N=33; исследование 1+исследование 2). Во вторичном анализе мы исследовали, будет ли исходный уровень CNR НМ-MPT прогнозировать вызванные L-DOPA улучшения (ускорение) этих психомоторных переменных (N=15; исследование 2). Эти эффекты изучали в комплексе черная субстанция - вентральная область покрышки (SN-VTA) с использованием подхода воксельного анализа, подтвержденного Cassidy et al. (20). Вкратце, этот метод использует надежный линейный регрессионный анализ и тесты на значимость коэффициентов регрессии с использованием тестов перестановки. Линейная модель, используемая для проверки априорной гипотезы (модель 1), была следующей: $CNR_V = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{скорость походки} + \beta_2 \cdot \text{балл в тесте цифровых символов} + \beta_3 \cdot HRSD + \beta_4 \cdot \text{возраст} + \beta_5 \cdot \text{пол} + \beta_6 \cdot \text{образование}$, при этом β_{1-3} представляли собой переменные, представляющие интерес, а β_{4-6} представляли собой ковариаты, не представляющие интерес. Линейная модель для вторичного анализа (модель 2) была следующей: $CNR_V = \beta_0 + \beta_1 \cdot \Delta \text{ скорости походки} + \beta_2 \cdot \Delta \text{ балла в тесте цифровых символов} + \beta_3 \cdot \Delta HRSD + \beta_4 \cdot \text{скорость походки} + \beta_5 \cdot \text{балл в тесте цифровых символов} + \beta_6 \cdot HRSD + \beta_7 \cdot \text{возраст} + \beta_8 \cdot \text{пол} + \beta_9 \cdot \text{образование}$, при этом β_{1-3} представляли собой переменные, представляющие интерес, а β_{4-9} представляли собой ковариаты, не представляющие интереса. Включение всех переменных, представляющих интерес, в одну модель обеспечивает более высокую специфичность эффектов, а также обеспечивает более консервативный тест, который защищает от ложно-положительных результатов за счет корректировки степеней свободы в t-критериях коэффициентов регрессии (28). Количество вокселей, демонстрирующих значимый эффект, определяли как значимое с помощью тестирования перестановок, при котором выполняли 10000 итераций случайных перестановок переменных, представляющих интерес, при сохранении постоянными ковариат, не представляющих интереса - см. Cassidy et al. для получения дополнительной информации (20). Данный воксельный тест перестановки корректирует множественные сравнения вокселей и обеспечивает адекватную защиту от ложно-положительных результатов, подобно методам, используемым в исследованиях функциональной МРТ (29).

[0166] В исследовательском анализе мы также изучали, можно ли обнаружить изменения в CNR НМ-MPT после 3 недель лечения L-DOPA (N=6; подгруппа из исследования 2). Использовали аналогичный подход к анализу по объему, за исключением того, что он использовал непараметрический критерий знакового ранга, сравнивающий

значения CNR НМ-МРТ до и после лечения L-DOPA. Количество вокселей, демонстрирующих значимый эффект, определяли как значимое с помощью теста перестановки, в котором нулевое распределение получали путем 10000 итераций случайного назначения меток до и после лечения L-DOPA для каждого субъекта (т.е. 50% вероятность того, что значение CNR НМ-МРТ субъекта до лечения L-DOPA будет назначено как его значение после лечения L-DOPA, а их значение после лечения L-DOPA будет назначено как их значение до лечения L-DOPA)

[0167] Априорный анализ мощности с использованием величины эффекта, сравнивающей исходную скорость ходьбы и измерение дофаминовой функции с помощью ПЭТ (19), продемонстрировал 85% мощность для обнаружения эффекта в исходной выборке из 33 субъектов (двусторонний, $\alpha=0,05$), но только 50% мощности в образце L-DOPA из 15 субъектов. Таким образом, анализы в первой выборке (модель 1) были достаточно мощными в качестве априорного теста. Никаких дополнительных поправок не выполняли для априорных и вторичных тестов, учитывая исследовательский характер последних, которые представлены для полноты и описательных целей.

[0168] Для исключения возможной систематической ошибки отбора в подгруппе последующего наблюдения НМ-МРТ из исследования 2, критерий хи-квадрат Пирсона или U-критерий Манна-Уитни использовали для сравнения демографических и клинических характеристик между участниками исследования 2, которые либо выполняли снимок НМ-МРТ в периоде последующего наблюдения через 3 недели лечения L-DOPA (N=6), либо не выполняли снимок НМ-МРТ в период последующего наблюдения после лечения (N=9).

[0169] Результаты

[0170] Характеристики выборки

[0171] Клинико-демографические характеристики выборки представлены на фигуре 5; для всех 33 субъектов средний возраст составлял $71,8 \pm 6,5$ года, 63,6% были женщинами, средний уровень образования составлял $16,8 \pm 2,5$ года, средняя скорость ходьбы составляла $0,97 \pm 0,32$ м/с, средний балл по шкале теста цифровых символов составлял $36,8 \pm 10,7$, а средний показатель HRSD составлял $20,7 \pm 6,6$. Не наблюдали значимых различий между субъектами в исследовании 2 с получением снимка НМ-МРТ в периоде последующего наблюдения и без последующего получения снимка НМ-МРТ в периоде последующего наблюдения.

[0172] Исходная скорость ходьбы ассоциирована с исходной НМ-МРТ

[0173] Не привязываясь к какой-либо теории, исследовали *априорную* гипотезу о том, что у индивидуумов с более медленной обработкой информации и с более медленной походкой будет наблюдаться более низкая дофаминовая функция, измеренная с помощью НМ-МРТ у 33 пациентов с LLD (исследование 1+исследование 2). Модель линейной регрессии по вокселям (модель 1) предсказала CNR НМ-МРТ в маске SN-VTA как функцию скорости ходьбы, оценки теста цифровых символов и HRSD с возрастом, полом и образованием в качестве ковариат. Она обнаружила набор вокселей SN-VTA, в которых CNR НМ-МРТ положительно коррелировало со скоростью ходьбы (346 из 1807 вокселей

SN-VTA при $P < 0,05$, надежная линейная регрессия; $P_{\text{с поправкой}}=0,038$, тест перестановки; фигура 7). В отличие от этого, значимое влияние на оценку теста цифровых символов (194 из 1807 вокселей SN-VTA при $P < 0,05$; $P_{\text{с поправкой}}=0,121$, тест перестановки) или HRSD (19 из 1807 вокселей SN-VTA при $P < 0,05$; $P_{\text{с поправкой}}=0,731$, тест перестановки). Топографический анализ взаимосвязи между скоростью ходьбы и CNR НМ-MPT продемонстрировал, что более сильные взаимосвязи имеют тенденцию возникать в более медиальных ($\beta_{|x|}=0,02$, $t_{1803}=2,40$, $P=0,016$), передних ($\beta_y=0,14$, $t_{1803}=25,8$, $P=10^{-124}$) и дорсальных ($\beta_z=-0,05$, $t_{1803}=-6,62$, $P=10^{-10}$) вокселях SN-VTA [множественный линейный регрессионный анализ, предсказывающий t -статистику влияния скорости походки на воксели SN-VTA как функцию их координат по x - (абсолютное расстояние от средней линии), y - и z -направлениям: универсальный критерий $F_{3,1803}=297$, $P=10^{-155}$].

[0174] *Вторичные анализы не демонстрируют ассоциации между исходным уровнем НМ-MPT и изменениями скорости психомоторных реакций при лечении L-DOPA.*

[0175] Во вторичном анализе исследовали взаимосвязь между исходным сигналом НМ-MPT и изменениями скорости психомоторных реакций через 3 недели лечения L-DOPA у 15 пациентов с психомоторными оценками исходного уровня и после лечения (исследование 2). В качестве более строгого и пространственно ограниченного теста этой взаимосвязи сначала определяли, существует ли связь между изменениями скорости ходьбы через 3 недели лечения L-DOPA и средним CNR НМ-MPT в 346 вокселях SN-VTA, которые коррелировали положительно с исходной скоростью ходьбы (воксели зеленого цвета на фигуре 1). В данном случае связи между исходным уровнем CNR НМ-MPT и изменением скорости ходьбы ($t_{1,9}=0,71$, $P=0,49$; надежное линейное регрессионное тестирование влияния изменения скорости ходьбы с поправкой на исходную скорость ходьбы, возраст, пол и образование; фигура 7) не обнаруживали. В качестве более нестрогого теста гипотезы выполняли воксельный анализ, в котором для каждого субъекта исследовали взаимосвязь между изменениями скорости ходьбы и оценками теста цифровых символов после лечения L-DOPA с исходным уровнем CNR НМ-MPT в пределах маски SN-VTA в каждом вокселе (модель 2). Также связи между исходным уровнем CNR НМ-MPT и изменением скорости ходьбы (64 из 1807 вокселей SN-VTA при $P < 0,05$, надежное линейное регрессионное тестирование для эффектов изменения скорости ходьбы, изменения в оценке теста цифровых символов и изменения в HRSD с поправкой на исходную скорость ходьбы, исходную оценку теста цифровых символов, исходный возраст HRSD, пол и образование; $P_{\text{с поправкой}}=0,377$, тест перестановки), изменением балла теста цифровых символов (69 из 1807 вокселей SN-VTA при $P < 0,05$, $P_{\text{с поправкой}}=0,361$, тест перестановки) или изменением HRSD (67 из 1807 вокселей SN-VTA при $P < 0,05$, $P_{\text{с поправкой}}=0,371$, тест перестановки) не обнаруживали.

[0176] *Повышение CNR НМ-MPT в SN-VTA при лечении L-DOPA*

[0177] В предварительном анализе также исследовали, изменился ли сигнал НМ-MPT через 3 недели лечения L-DOPA у 6 пациентов с доступными исходными данными МРТ и данными МРТ после лечения (подгруппа исследования 2). С этой целью выполняли

непараметрический воксельный анализ, в котором для каждого субъекта тестировали разницу в CNR НМ-МРТ на исходном уровне и после лечения в пределах маски SN-VTA в каждом вокселе. Он обнаруживал набор вокселей SN-VTA, в которых CNR НМ-МРТ было значимо выше в снимках после лечения (200 из 1807 вокселей SN-VTA при $P < 0,05$, тест рангового знака для различия в CNR НМ-МРТ при исходном уровне и после лечения; P_c поправкой = 0,046, тест перестановки; фигура 8).

[0178] *Обсуждение*

[0179] В данном исследовании изучали взаимосвязь между данными НМ-МРТ и скоростью психомоторных движений у взрослых людей пожилого возраста с LLD, и было обнаружено, что более низкий сигнал НМ-МРТ в медиальной, передней и дорсальной частях комплекса SN-VTA был ассоциирован с более медленной скоростью походки. При вторичном анализе меньшей выборки субъектов, подвергшихся лечению L-DOPA, не было обнаружено, что исходный уровень НМ-МРТ предсказывал изменения скорости психомоторных реакций после лечения. Кроме того, в предварительном анализе отмечали, что 3-недельное лечение L-DOPA было ассоциировано со значимым повышением сигнала НМ-МРТ.

[0180] Вывод о более низкой дофаминовой функции, определяемой более низким сигналом НМ-МРТ, ассоциированный с более медленной скоростью ходьбы, согласуется с априорными гипотезами, основанными на предыдущей литературе (19). Например, недавние исследования обнаружили взаимосвязь между генетическим полиморфизмом катехол-О-метилтрансферазы (COMT, rs4680, которая регулирует тонический дофамин) и скоростью ходьбы (30, 31). Кроме того, у более пожилых пациентов с церебральным заболеванием мелких сосудов ухудшение походки связывают со снижением нигростриарного дофамина (32). В более общем плане была предложена значимая теоретическая основа, вовлекающая дофаминовую функцию дорсальных базальных ганглиев в возрастную моторную дисфункцию (33), и подтверждающая необходимость дофаминергических биомаркеров в данной области.

[0181] Вывод о том, что дофаминовая функция, индексированная по сигналу НМ-МРТ, не была ассоциирована с баллами теста цифровых символов, не согласуется с гипотезой или предыдущими отчетами, связывающими дофаминовую функцию и скорость обработки. Ограниченный размер выборки ($N=33$) ограничивает возможность сделать вывод об отсутствии связи между баллами теста цифровых символов и дофаминовой функцией, и для решения этой проблемы необходимы исследования на более крупных выборках. Дофамин теоретически связан со скоростью обработки информации (34), однако эмпирические данные, связывающие измерения дофаминовых сигналов, основанные на нейровизуализации, с производительностью при выполнении задач на скорость обработки, неоднозначны. Наиболее крупное исследование к настоящему времени ($N=181$ здоровый взрослый человек) не продемонстрировало значимой корреляции между связыванием D2-рецептора полосатого тела с раклопридом на ПЭТ и скоростью обработки (35); хотя в небольших исследованиях наблюдали небольшие, но значимые ассоциации между

скоростью обработки информации и дофаминовой функцией (16, 36). Заявителю не известно о каких-либо исследованиях, демонстрирующих значимую корреляцию между передачей дофаминовых сигналов и баллами теста цифровых символов. Таким образом, хотя двигательные требования и зависимость от скорости теста цифровых символов теоретически предполагают связь с дофаминовой функцией, может иметь место более высокий уровень сложности (37). Кроме того, хотя скорость моторики и внимание нарушены как у стареющих (38, 39), так и у депрессивных (40-42) людей, эти нарушения часто малозаметны и не выявляются с помощью теста цифровых символов (43); и механизмы их нарушения в этих клинических популяциях могут быть не дофаминергическими.

[0182] При вторичном анализе меньшей выборки субъектов, подвергшихся лечению L-DOPA (N=15), ассоциации между исходным уровнем НМ-МРТ и изменениями скорости психомоторных реакций после лечения не обнаружили. Это противоречило гипотезе и могло быть связано с отсутствием статистической мощности вследствие небольшого размера выборки. Если эти результаты сохраняются при большем размере выборки, это может свидетельствовать о том, что исходная дофаминовая функция не является предиктором эффективности L-DOPA в отношении изменений психомоторной функции.

[0183] В предварительном анализе наблюдали значимое повышение сигнала НМ-МРТ после лечения L-DOPA, что подтверждает мнение о том, что лечение L-DOPA, вероятно, повышает доступный дофамин полосатого тела, но что участники по-разному отвечают на это повышение (11). Маловероятно, что наблюдаемые изменения связаны с естественным накоплением НМ с течением времени, поскольку этот возрастной процесс происходит очень медленно и должен быть обнаружен только в течение значительно более длительного периода времени, чем оцениваемый в данном случае 3-недельный период (44). Кроме того, хотя размер выборки ограничен (N=6), превосходная воспроизводимость НМ-МРТ предполагает, что любое наблюдаемое повышение сигнала НМ-МРТ действительно связано с повышением концентрации НМ (27). Этот результат предоставляет дополнительные доказательства того, что НМ-МРТ измеряет дофаминовую функцию, включая синтез, индуцированный L-DOPA (45). Этот результат также свидетельствует о том, что НМ-МРТ может быть неожиданно чувствительна к изменениям НМ в более короткие промежутки времени, чем считалось ранее (46). Хотя следует проявлять осторожность, учитывая ограничения размера выборки и необходимость дальнейшего исследования, в случае повторения на большой выборке этот вывод свидетельствует о том, что НМ-МРТ может быть очень подходящей для мониторинга дофаминергической реакции на лечение.

[0184] Результаты топографического анализа взаимосвязи между скоростью ходьбы и сигналом НМ-МРТ продемонстрировали, что более тесная взаимосвязь имела место в медиальной, передней и дорсальной областях SN-VTA. В отличие от этого, данные НМ-МРТ продемонстрировали, что более высокие снижения сигнала при PD имеют тенденцию преобладать в более латеральных, задних и вентральных вокселях (20, 47). Кроме того,

гистопатологические исследования также продемонстрировали, что потеря нейронов, связанная с PD, происходит в основном в вентро-латеральном слое SN (48, 49), а недавние исследования визуализации свободной воды обнаружили сходные пространственные паттерны (50, 51). В недавнем исследовании использовали НМ-МРТ для анализа интенсивности сигнала SN при двух двигательных подтипах PD, при этом пациентов классифицировали либо как имеющих постуральную нестабильность, преобладание затруднения походки, либо как имеющие преобладание тремора, наряду с контролями. Значимое ослабление сигнала обнаруживали в латеральной части SN при обоих подтипах PD по сравнению с контролем, а также сильное ослабление сигнала наблюдали в медиальной части SN при постуральной нестабильности, у пациентов с преобладанием затруднения походки по сравнению с группой с преобладанием тремора (52). В совокупности топологические данные, в дополнение к тому факту, что замедленные, депрессивные субъекты обычно не проявляют клинических стигматов PD (например, тест зубчатого колеса, замирание, тремор и т.д.), подтверждают, что выборка пациентов с LLD маловероятно является выборкой пациентов с субклинической PD.

[0185] В данном случае НМ-МРТ использовали в качестве косвенного маркера дофаминовой функции и изменений, связанных с LDD. Это было подтверждено предыдущей работой, демонстрирующей, что НМ-МРТ фиксирует концентрацию НМ в образцах тканей *ex vivo* и что она коррелирует с повышенной передачей дофамина (20), что согласуется с выводом о том, что повышение синтеза дофамина приводит к повышению накопления НМ (53, 54). Хотя роль самого НМ в патофизиологии LDD не предполагалась, было предложено его участие в развитии болезни Паркинсона. НМ представляет собой основную запасную молекулу железа в дофаминергических нейронах SN и оказывает нейропротекторное действие, предупреждая накопление цитозольного дофамина (53, 55). Однако в условиях перегрузки железом НМ может играть нейротоксическую роль (56), а выброс НМ во внеклеточное пространство может вызвать активацию микроглии и последующую нейродегенерацию (57). Учитывая это, и хотя результаты интерпретируются как отражение изменений в дофаминовой функции, ассоциированных с замедлением и L-DOPA, по сравнению с изменениями в путях синтеза НМ как таковых, последнюю возможность нельзя исключать, и ее следует изучать в будущей работе (например, комбинирование измерений дофамина с помощью ПЭТ и НМ-МРТ).

[0186] Некоторые ограничения настоящего исследования заслуживают обсуждения. Открытое введение L-DOPA в данном исследовании могло привести к эффектам плацебо, основанным на ожиданиях, хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что эти эффекты менее выражены у взрослых людей пожилого возраста с депрессией по сравнению с взрослыми людьми более молодого возраста (58). Тем не менее, часть наблюдаемых улучшений может быть связана с этими ожиданиями, а также с терапевтическим взаимодействием с исследовательским персоналом или спонтанным улучшением. Вполне вероятно, что НМ-МРТ не предсказывает ответ на лечение вследствие этих эффектов в комбинации с относительно небольшим размером выборки для этого вторичного анализа

(N=15).

[0187] В заключение, у пациентов с LLD была обнаружена ассоциация между сигналом НМ-МРТ в SN-VTA и исходной скоростью ходьбы, но не с изменениями скорости ходьбы или скорости обработки информации через 3 недели после лечения L-DOPA. Будущая работа с использованием двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с большей выборкой необходима для полного изучения эффектов лечения с адекватной мощностью, определения взаимосвязи между эффектами НМ-МРТ и плацебо, а также для установления временной динамики изменений сигнала НМ-МРТ на фоне лечения L-DOPA.

[0188] *Ссылки для примера 2*

1. Friedhoff AJ, Ballenger J, Bellack AS, Carpenter WT, Jr, Chui HC, Dobrof R, et al. Diagnosis and Treatment of Depression in Late Life. JAMA. 1992;268(8):1018-24.
2. Rothschild AJ. The diagnosis and treatment of late-life depression. The Journal of clinical psychiatry. 1996;57:5-11.
3. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Feder M, Einhorn A, et al. Recovery in geriatric depression. Archives of General Psychiatry. 1996;53(4):305-12.
4. Sneed JR, Rutherford BR, Rindskopf D, Lane DT, Sackeim HA, Roose SP. Design makes a difference: a meta-analysis of antidepressant response rates in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2008;16(1):65-73.
5. Sheline YI, Barch DM, Garcia K, Gersing K, Pieper C, Welsh-Bohmer K, et al. Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. Biological psychiatry. 2006;60(1):58-65.
6. Brown PJ, Roose SP, Zhang J, Wall M, Rutherford BR, Ayonayon HN, et al. Inflammation, depression, and slow gait: a high mortality phenotype in later life. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2016;71(2):221-7.
7. Rutherford BR, Taylor WD, Brown PJ, Sneed JR, Roose SP. Biological aging and the future of geriatric psychiatry. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2017;72(3):343-52.
8. Pimontel MA, Culang-Reinlieb ME, Morimoto SS, Sneed JR. Executive dysfunction and treatment response in late-life depression. International journal of geriatric psychiatry. 2012;27(9):893-9.
9. Kerse N, Flicker L, Pfaff JJ, Draper B, Lautenschlager NT, Sim M, et al. Falls, depression and antidepressants in later life: a large primary care appraisal. PLoS One. 2008;3(6).
10. Wolinsky FD, Callahan CM, Fitzgerald JF, Johnson RJ. Changes in functional status and the risks of subsequent nursing home placement and death. Journal of gerontology. 1993;48(3):S94-101.
11. Rutherford BR, Slifstein M, Chen C, Abi-Dargham A, Brown PJ, Wall MW, et al. Effects of L-DOPA Monotherapy on Psychomotor Speed and [11C] Raclopride Binding in High-Risk Older Adults With Depression. Biological psychiatry. 2019;86(3):221-9.

12. Rapp MA, Reischies FM. Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE). *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005;13(2):134-41.
13. Verghese J, Holtzer R, Lipton RB, Wang C. Quantitative gait markers and incident fall risk in older adults. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2009;64(8):896-901.
14. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2000;55(4):M221-M31.
15. Bäckman L, Nyberg L, Lindenberger U, Li S-C, Farde L. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2006;30(6):791-807.
16. Volkow ND, Gur RC, Wang G-J, Fowler JS, Moberg PJ, Ding Y-S, et al. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiat*. 1998;155(3):344-9.
17. Kaasinen V, Vilkmann H, Hietala J, Någren K, Helenius H, Olsson H, et al. Age-related dopamine D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain. *Neurobiology of aging*. 2000;21(5):683-8.
18. Eckart C, Bunzeck N. Dopamine modulates processing speed in the human mesolimbic system. *Neuroimage*. 2013;66:293-300.
19. Cham R, Studenski S, Perera S, Bohnen N. Striatal dopaminergic denervation and gait in healthy adults. *Experimental brain research*. 2008;185(3):391-8.
20. Cassidy CM, Zucca FA, Girgis RR, Baker SC, Weinstein JJ, Sharp ME, et al. Neuromelanin-sensitive MRI as a noninvasive proxy measure of dopamine function in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(11):5108-17.
21. Chen X, Huddleston DE, Langley J, Ahn S, Barnum CJ, Factor SA, et al. Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach. *Magnetic resonance imaging*. 2014;32(10):1301-6.
22. Zucca FA, Basso E, Cupaioli FA, Ferrari E, Sulzer D, Casella L, et al. Neuromelanin of the human substantia nigra: an update. *Neurotoxicity research*. 2014;25(1):13-23.
23. Zecca L, Shima T, Stroppolo A, Goj C, Battiston G, Gerbasi R, et al. Interaction of neuromelanin and iron in substantia nigra and other areas of human brain. *Neuroscience*. 1996;73(2):407-15.
24. Zecca L, Bellei C, Costi P, Albertini A, Monzani E, Casella L, et al. New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(45):17567-72.
25. Sulzer D, Zecca L. Intraneuronal dopamine-quinone synthesis: a review. *Neurotoxicity research*. 1999;1(3):181-95.
26. Wechsler D. *The Wechsler Memory Scale*, San Antonio, Tex, Psychological Corp. Harcourt; 1997.

27. Wengler K, He X, Abi-Dargham A, Horga G. Reproducibility assessment of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging protocols for region-of-interest and voxelwise analyses. *NeuroImage*. 2020;208:116457.
28. Slinker BK, Glantz SA. Multiple linear regression: accounting for multiple simultaneous determinants of a continuous dependent variable. *Circulation*. 2008;117(13):1732-7.
29. Eklund A, Nichols TE, Knutsson H. Cluster failure: Why ϕ MPT inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2016;113(28):7900-5.
30. Hupfeld KE, Vaillancourt DE, Seidler RD. Genetic markers of dopaminergic transmission predict performance for older males but not females. *Neurobiology of aging*. 2018;66:180. e11-. e21.
31. Rosano C, Metti AL, Rosso AL, Studenski S, Bohnen NI. Influence of Striatal Dopamine, Cerebral Small Vessel Disease, and Other Risk Factors on Age-Related Parkinsonian Motor Signs. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019;75(4):696-701.
32. Rosso AL, Bohnen NI, Launer LJ, Aizenstein HJ, Yaffe K, Rosano C. Vascular and dopaminergic contributors to mild parkinsonian signs in older adults. *Neurology*. 2018;90(3):e223-e9.
33. Clark BC, Woods AJ, Clark LA, Criss CR, Shadmehr R, Grooms DR. The Aging Brain & the Dorsal Basal Ganglia: Implications for Age-Related Limitations of Mobility. *Advances in Geriatric Medicine and Research*. 2019;1(2):e190008.
34. Salthouse TA. Aging and measures of processing speed. *Biological psychology*. 2000;54(1-3):35-54.
35. Nyberg L, Karalija N, Salami A, Andersson M, Wåhlin A, Kaboovand N, et al. Dopamine D2 receptor availability is linked to hippocampal-caudate functional connectivity and episodic memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(28):7918-23.
36. Vriend C, van Balkom TD, van Druningen C, Klein M, van der Werf YD, Berendse HW, et al. Processing speed is related to striatal dopamine transporter availability in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*. 2020:102257.
37. Jaeger J. Digit symbol substitution test: the case for sensitivity over specificity in neuropsychological testing. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2018;38(5):513.
38. Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB, Fling BW, Gordon MT, Gwin JT, et al. Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010;34(5):721-33.
39. Corti EJ, Johnson AR, Riddle H, Gasson N, Kane R, Loftus AM. The relationship between executive function and fine motor control in young and older adults. *Human movement science*. 2017;51:41-50.
40. LeMoult J, Gotlib IH. Depression: A cognitive perspective. *Clinical Psychology Review*. 2019;69:51-66.
41. Li C-T, Lin C-P, Chou K-H, Chen I-Y, Hsieh J-C, Wu C-L, et al. Structural and

cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*. 2010;50(1):347-56.

42. Yaroslavsky I, Allard ES, Sanchez-Lopez A. Can't look away: Attention control deficits predict rumination, depression symptoms and depressive affect in daily life. *Journal of Affective Disorders*. 2019;245:1061-9.

43. Shura RD, Rowland JA, Martindale SL, Brearly TW, Delahanty MB, Miskey HM. Evaluating the motor slowing hypothesis of depression. *Psychiatry research*. 2017;252:188-95.

44. Zecca L, Fariello R, Riederer P, Sulzer D, Gatti A, Tampellini D. The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease. *FEBS letters*. 2002;510(3):216-20.

45. Tison F, Mons N, Geffard M, Henry P. The metabolism of exogenous L-dopa in the brain: an immunohistochemical study of its conversion to dopamine in non-catecholaminergic cells of the rat brain. *Journal of neural transmission-Parkinson's disease and dementia section*. 1991;3(1):27-39.

46. Matsuura K, Maeda M, Tabei K-i, Umino M, Kajikawa H, Satoh M, et al. A longitudinal study of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. 2016;633:112-7.

47. Sulzer D, Cassidy C, Horga G, Kang UJ, Fahn S, Casella L, et al. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's disease*. 2018;4(1):11.

48. Damier P, Hirsch E, Agid Y, Graybiel A. The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*. 1999;122(8):1437-48.

49. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991;114(5):2283-301.

50. Ofori E, Pasternak O, Planetta PJ, Burciu R, Snyder A, Febo M, et al. Increased free water in the substantia nigra of Parkinson's disease: a single-site and multi-site study. *Neurobiology of aging*. 2015;36(2):1097-104.

51. Planetta PJ, Ofori E, Pasternak O, Burciu RG, Shukla P, DeSimone JC, et al. Free-water imaging in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Brain*. 2016;139(2):495-508.

52. Xiang Y, Gong T, Wu J, Li J, Chen Y, Wang Y, et al. Subtypes evaluation of motor dysfunction in Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging. *Neuroscience letters*. 2017;638:145-50.

53. Sulzer D, Bogulavsky J, Larsen KE, Behr G, Karatekin E, KleiHMan MH, et al. Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(22):11869-74.

54. Cebrián C, Zucca FA, Mauri P, Steinbeck JA, Studer L, Scherzer CR, et al. MHC-I expression renders catecholaminergic neurons susceptible to T-cell-mediated degeneration. *Nature communications*. 2014;5:3633.

55. Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, Muñoz P, Paris I, Sulzer D, et al. Interactions

of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*. 2017;155:96-119.

56. Zecca L, Casella L, Albertini A, Bellei C, Zucca FA, Engelen M, et al. Neuromelanin can protect against iron-mediated oxidative damage in system modeling iron overload of brain aging and Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*. 2008;106(4):1866-75.

57. Zecca L, Wilms H, Geick S, Claasen J-H, Brandenburg L-O, Holzknecht C, et al. Human neuromelanin induces neuroinflammation and neurodegeneration in the rat substantia nigra: implications for Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*. 2008;116(1):47-55.

58. Rutherford BR, Wall MM, Brown PJ, Choo T-H, Wager TD, Peterson BS, et al. Patient expectancy as a mediator of placebo effects in antidepressant clinical trials. *Am J Psychiat*. 2017;174(2):135-42.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ определения дофаминовой функции у субъекта, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) представляющей интерес области головного мозга, ассоциированной с дофамином, у субъекта, причем анализ включает:

 получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес;

 определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с применением воксельного анализа на основе информации об изображении; и

 определение дофаминовой функции на основе концентрации НМ;

 при этом определение дофаминовой функции включает: (1) если на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется повышенный сигнал от НМ по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками, то дофаминовая функция является повышенной; или (2) если на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется сниженный сигнал от НМ по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками, то дофаминовая функция является сниженной.

2. Способ по п. 1, в котором воксельный анализ включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес.

3. Способ по п. 2, в котором по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

4. Способ по п. 1, в котором один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи.

5. Способ по п. 4, в котором когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами.

6. Способ по п. 5, в котором процессы, связанные с катехоламинами, включают процессы, связанные с дофамином.

7. Способ по п. 5, в котором процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс обработки вознаграждения.

8. Способ по п. 1, в котором область головного мозга представляет собой черную субстанцию.

9. Способ по п. 1, в котором область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию.

10. Способ по п. 1, в котором область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию.

11. Способ по п. 1, в котором область головного мозга представляет собой вентролатеральную субстанцию.

12. Способ по п. 1, в котором область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc).

13. Способ по п. 1, в котором область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr).

14. Способ по п. 1, в котором область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

15. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеется одно или несколько расстройств, связанных с дофаминовой функцией, или подозрение на их наличие.

16. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеются расстройства шизофренического спектра или подозрение на их наличие.

17. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеется психотическое заболевание или подозрение на его наличие.

18. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеется аддиктивное расстройство или подозрение на его наличие.

19. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеется депрессия или подозрение на ее наличие.

20. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеется депрессия в пожилом возрасте или подозрение на ее наличие.

21. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеется биполярное расстройство или подозрение на его наличие.

22. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеется болезнь Гентингтона или подозрение на ее наличие.

23. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеется болезнь Паркинсона или подозрение на ее наличие.

24. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеется одно или несколько двигательных нарушений или подозрение на их наличие.

25. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеется психомоторная заторможенность или подозрение на ее наличие.

26. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеется одно или несколько нервно-психических расстройств или подозрение на их наличие.

27. Способ по п. 1, в котором у субъекта имеется расстройство, связанное с употреблением кокаина, или подозрение на его наличие.

28. Способ определения у субъекта нервно-психического расстройства или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) представляющей интерес области головного мозга, ассоциированной с дофамином, у субъекта, причем анализ включает:

получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и

определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с применением воксельного анализа на основе информации об изображении;

при этом определение у субъекта нервно-психического расстройства или риска его

развития включает: (1) если на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется измененный сигнал от НМ по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства, то субъект имеет нервно-психическое расстройство или риск его развития; или (2) если на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется сигнал от НМ, сопоставимый с сигналом на одном или нескольких контрольных снимках без нервно-психического расстройства, то субъект не имеет нервно-психического расстройства или не имеет риска его развития.

29. Способ по п. 28, в котором воксельный анализ включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес.

30. Способ по п. 29, в котором по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

31. Способ по п. 28, в котором один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи.

32. Способ по п. 31, в котором когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами.

33. Способ по п. 32, в котором процессы, связанные с катехоламинами, включают процессы, связанные с дофамином.

34. Способ по п. 32, в котором процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс обработки вознаграждения.

35. Способ по п. 28, в котором на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется повышенный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства.

36. Способ по п. 28, в котором на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется сниженный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства.

37. Способ по п. 28, в котором область головного мозга представляет собой черную субстанцию.

38. Способ по п. 28, в котором область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию.

39. Способ по п. 28, в котором область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию.

40. Способ по п. 28, в котором область головного мозга представляет собой вентролатеральную субстанцию.

41. Способ по п. 28, в котором область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc).

42. Способ по п. 28, в котором область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr).

43. Способ по п. 28, в котором область головного мозга представляет собой

вентральную область покрышки (VTA).

44. Способ по п. 28, в котором нервно-психическое расстройство включает расстройства шизофренического спектра.

45. Способ по п. 28, в котором нервно-психическое расстройство включает психотическое заболевание.

46. Способ по п. 28, в котором нервно-психическое расстройство включает аддикцию.

47. Способ по п. 28, в котором нервно-психическое расстройство включает депрессию.

48. Способ по п. 28, в котором нервно-психическое расстройство включает депрессию в пожилом возрасте.

49. Способ по п. 28, в котором нервно-психическое расстройство включает биполярное расстройство.

50. Способ по п. 28, в котором нервно-психическое расстройство включает болезнь Гентингтона.

51. Способ по п. 28, в котором нервно-психическое расстройство включает психомоторную заторможенность.

52. Способ по п. 28, в котором нервно-психическое расстройство включает болезнь Паркинсона.

53. Способ по п. 28, в котором нервно-психическое расстройство включает одно или несколько двигательных расстройств.

54. Способ по п. 28, в котором нервно-психическое расстройство включает расстройство, связанное с употреблением кокаина.

55. Способ определения у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) представляющей интерес области головного мозга, ассоциированной с дофамином, у субъекта, причем анализ включает:

получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и

определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с применением воксельного анализа на основе информации об изображении;

при этом определение у субъекта когнитивного расстройства или риска его развития включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют измененный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без когнитивного расстройства, то субъект имеет когнитивное расстройство или риск его развития; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеет сигнал, сопоставимый с сигналом одного или нескольких контрольных снимков без когнитивного расстройства, то субъект не имеет когнитивного расстройства или не имеет риска его развития.

56. Способ по п. 55, в котором воксельный анализ включает определение по меньшей

мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес.

57. Способ по п. 56, в котором по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

58. Способ по п. 55, в котором один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи.

59. Способ по п. 58, в котором когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами.

60. Способ по п. 59, в котором процессы, связанные с катехоламинами, включают процессы, связанные с дофамином.

61. Способ по п. 59, в котором процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс обработки вознаграждения.

62. Способ по п. 55, в котором на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется повышенный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства.

63. Способ по п. 55, в котором на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется сниженный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства.

64. Способ по п. 55, в котором область головного мозга представляет собой черную субстанцию.

65. Способ по п. 55, в котором область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию.

66. Способ по п. 55, в котором область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию.

67. Способ по п. 55, в котором область головного мозга представляет собой вентро-латеральную субстанцию.

68. Способ по п. 55, в котором область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc).

69. Способ по п. 55, в котором область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr).

70. Способ по п. 55, в котором область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

71. Способ по п. 55, в котором когнитивное расстройство включает нейрокогнитивное расстройство.

72. Способ по п. 55, в котором когнитивное расстройство включает дисфункцию памяти.

73. Способ определения у субъекта аддиктивного расстройства или риска его развития, при этом способ включает анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) представляющей

интерес области головного мозга, ассоциированной с дофамином, у субъекта, причем анализ включает:

получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и

определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с применением воксельного анализа на основе информации об изображении;

при этом определение у субъекта аддиктивного расстройства или риска его развития включает: (1) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеют измененный НМ сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без аддиктивного расстройства, то субъект имеет аддиктивное расстройство или риск его развития; или (2) если один или несколько снимков НМ-МРТ имеет НМ сигнал, сопоставимый с сигналом одного или нескольких контрольных снимков без аддиктивного расстройства, то субъект не имеет аддиктивного расстройства или не имеет риска его развития.

74. Способ по п. 73, в котором воксельный анализ включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес.

75. Способ по п. 74, в котором по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

76. Способ по п. 73, в котором один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи.

77. Способ по п. 76, в котором когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами.

78. Способ по п. 77, в котором процессы, связанные с катехоламинами, включают процессы, связанные с дофамином.

79. Способ по п. 77, в котором процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс обработки вознаграждения.

80. Способ по п. 73, в котором на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется повышенный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства.

81. Способ по п. 73, в котором на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется сниженный сигнал по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без нервно-психического расстройства.

82. Способ по п. 73, в котором область головного мозга представляет собой черную субстанцию.

83. Способ по п. 73, в котором область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию.

84. Способ по п. 73, в котором область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию.

85. Способ по п. 73, в котором область головного мозга представляет собой вентро-

латеральную субстанцию.

86. Способ по п. 73, в котором область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc).

87. Способ по п. 73, в котором область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr).

88. Способ по п. 73, в котором область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

89. Способ по п. 73, в котором аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением кокаина.

90. Способ по п. 73, в котором аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением никотина.

91. Способ по п. 73, в котором аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением алкоголя.

92. Способ по п. 73, в котором аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением метамфетамина.

93. Способ по п. 73, в котором аддиктивное расстройство включает расстройство, связанное с употреблением опиатов.

94. Способ по п. 73, в котором аддиктивное расстройство включает поведенческие аддикции.

95. Способ определения у субъекта болезни Паркинсона или риска ее развития, включающий анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) представляющей интерес области мозга, ассоциированной с дофамином, у субъекта, причем анализ включает:

получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и

определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с применением воксельного анализа на основе информации об изображении;

при этом определение у субъекта болезни Паркинсона или риска ее развития включает: (1) если на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется сниженный сигнал от НМ по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без болезни Паркинсона, то субъект имеет болезнь Паркинсона или риск ее развития; или (2) если на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется сигнал от НМ, сопоставимый с сигналом на одном или нескольких контрольных снимках без болезни Паркинсона, то субъект не имеет болезни Паркинсона или не имеет риска его развития.

96. Способ по п. 95, в котором воксельный анализ включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области головного мозга, представляющей интерес.

97. Способ по п. 96, в котором по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

98. Способ по п. 95, в котором один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи.

99. Способ по п. 98, в котором когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами.

100. Способ по п. 99, в котором процессы, связанные с катехоламинами, включают процессы, связанные с дофамином.

101. Способ по п. 99, в котором процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс обработки вознаграждения.

102. Способ по п. 95, в котором область головного мозга представляет собой черную субстанцию.

103. Способ по п. 95, в котором область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию.

104. Способ по п. 95, в котором область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию.

105. Способ по п. 95, в котором область головного мозга представляет собой вентро-латеральную субстанцию.

106. Способ по п. 95, в котором область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc).

107. Способ по п. 95, в котором область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr).

108. Способ по п. 95, в котором область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

109. Способ определения у субъекта психомоторной заторможенности или риска ее развития, включающий анализ одного или нескольких снимков нейромеланиновой (НМ)-магнитно-резонансной томографии (НМ-МРТ) представляющей интерес области мозга, ассоциированной с дофамином, у субъекта, причем анализ включает:

получение информации об изображении области головного мозга, представляющей интерес; и

определение концентрации НМ в области головного мозга, представляющей интерес, с применением воксельного анализа на основе информации об изображении;

при этом определение у субъекта психомоторной заторможенности или риска ее развития включает: (1) если на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется сниженный сигнал от НМ по сравнению с одним или несколькими контрольными снимками без психомоторной заторможенности, то субъект имеет психомоторную заторможенность или риск ее развития; или (2) если на одном или нескольких снимках НМ-МРТ имеется сигнал от НМ, сопоставимый с сигналом на одном или нескольких контрольных снимках без психомоторной заторможенности, то субъект не имеет психомоторной заторможенности или не имеет риска ее развития.

110. Способ по п. 109, в котором субъект имеет депрессию.

111. Способ по п. 109, в котором субъект имеет депрессию в пожилом возрасте.

112. Способ по п. 109, в котором воксельный анализ включает определение по меньшей мере одного топографического паттерна в области мозга, представляющей интерес.

113. Способ по п. 112, в котором по меньшей мере один топографический паттерн включает по меньшей мере один паттерн, включающий изменение количества клеток в области головного мозга, представляющей интерес.

114. Способ по п. 109, в котором один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом когнитивной задачи.

115. Способ по п. 114, в котором когнитивная задача оценивает процессы, связанные с катехоламинами.

116. Способ по п. 115, в котором процессы, связанные с катехоламинами, включают процессы, связанные с дофамином.

117. Способ по п. 115, в котором процессы, связанные с катехоламинами, включают процесс обработки вознаграждения.

118. Способ по п. 109, в котором один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением задачи на скорость ходьбы.

119. Способ по п. 109, в котором один или несколько полученных снимков НМ-МРТ связаны с выполнением субъектом задачи на скорость обработки.

120. Способ по п. 109, в котором область головного мозга представляет собой черную субстанцию.

121. Способ по п. 109, в котором область головного мозга представляет собой вентральную черную субстанцию.

122. Способ по п. 109, в котором область головного мозга представляет собой латеральную черную субстанцию.

123. Способ по п. 109, в котором область головного мозга представляет собой вентро-латеральную субстанцию.

124. Способ по п. 109, в котором область головного мозга представляет собой компактную часть черной субстанции (SNpc).

125. Способ по п. 109, в котором область головного мозга представляет собой сетчатую часть черной субстанции (SNpr).

126. Способ по п. 109, в котором область головного мозга представляет собой вентральную область покрышки (VTA).

127. Способ по любому из пп. 1-126, в котором способ применяют со вторым способом визуализации.

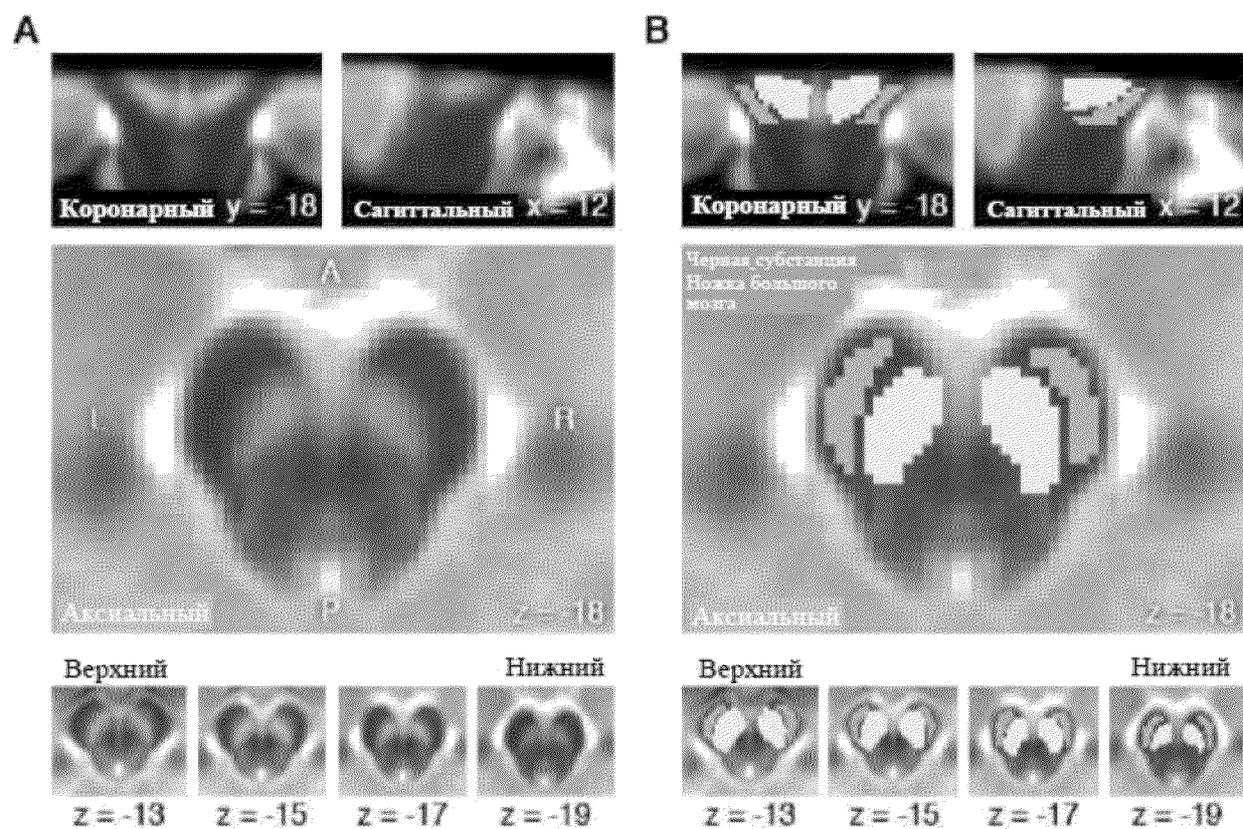
128. Способ по п. 127, в котором второй способ визуализации включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

129. Способ по п. 127, в котором второй способ визуализации включает структурную МРТ.

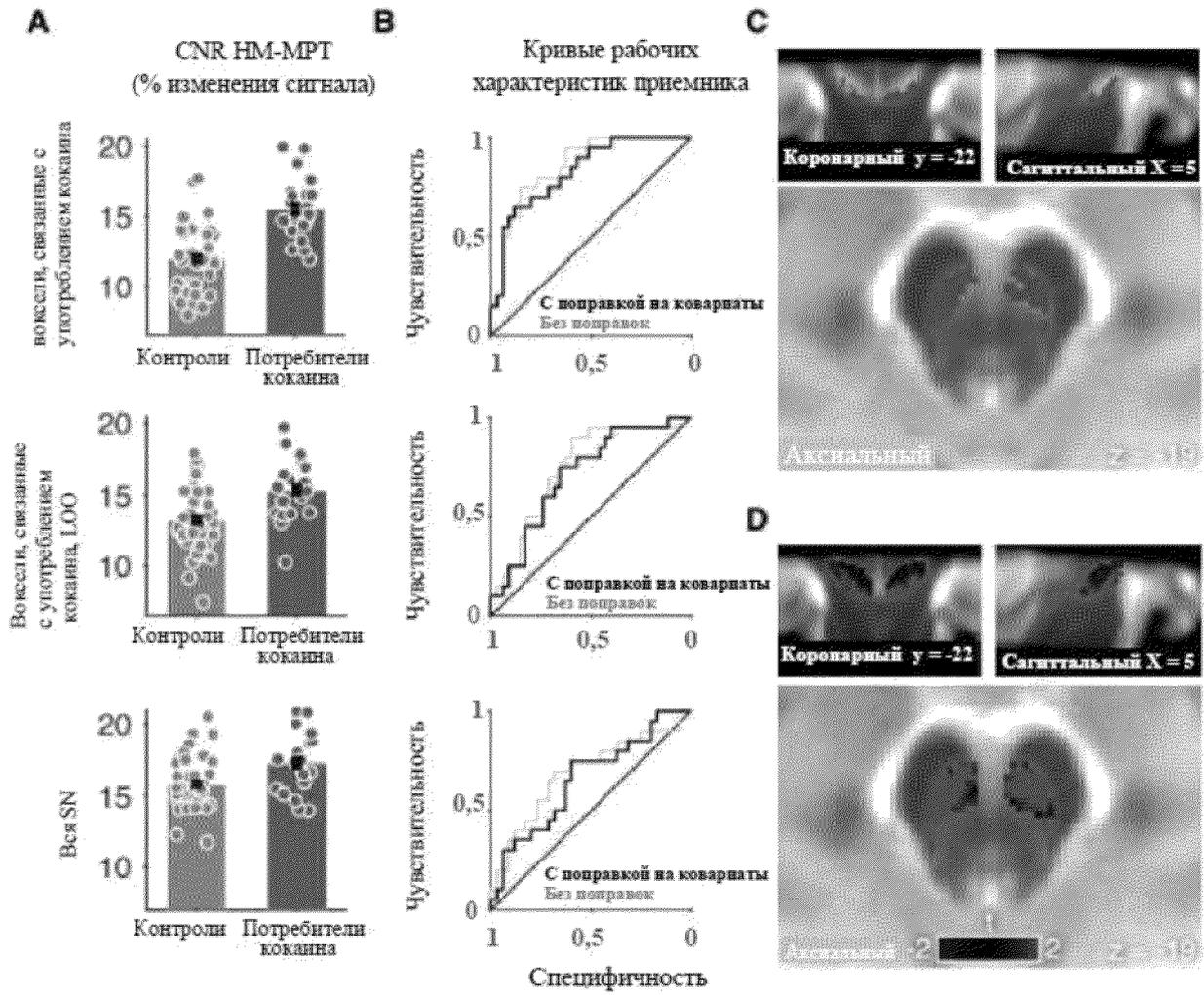
130. Способ по п. 127, в котором второй способ визуализации включает функциональную МРТ (фМРТ).

131. Способ по п. 127, в котором второй способ визуализации включает фМРТ, зависимую от уровня кислорода в крови (BOLD).

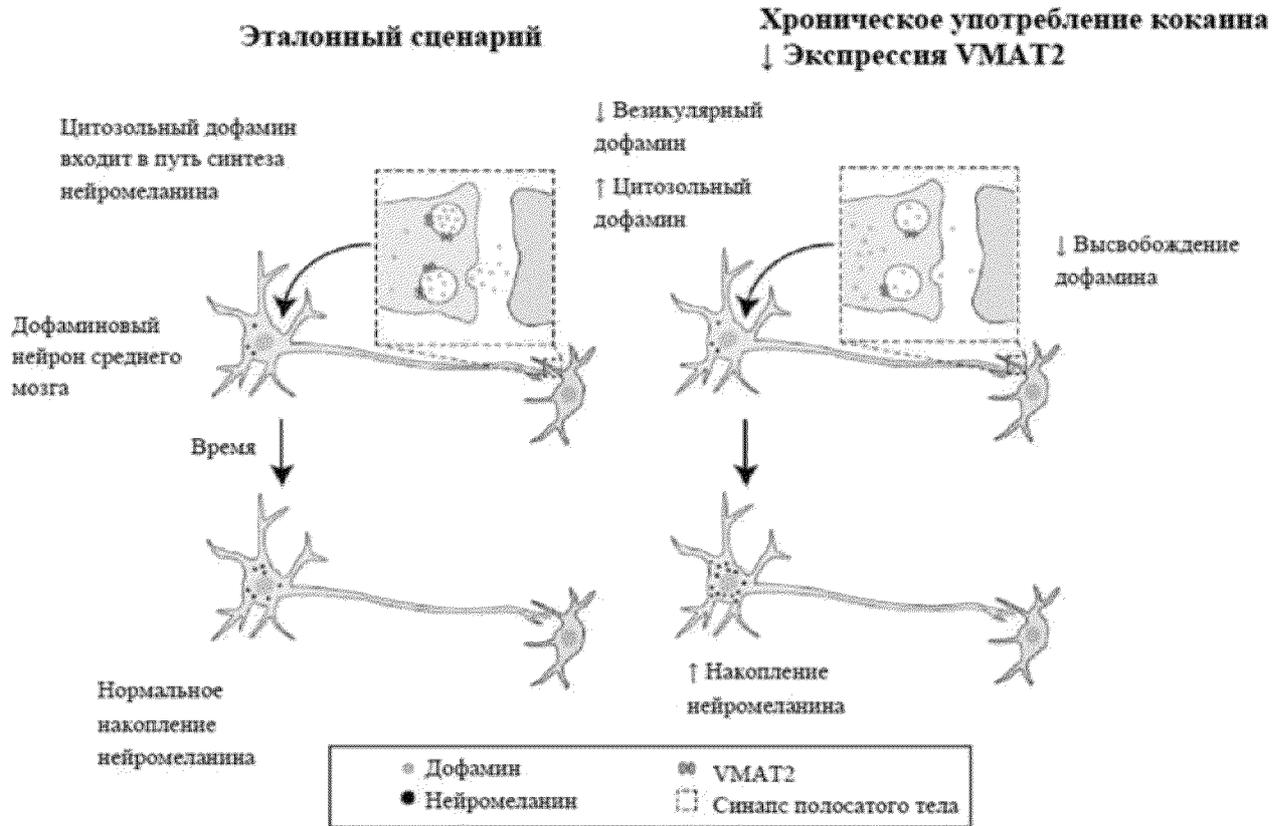
По доверенности



Фиг. 1А-В



Фиг. 2A-D



Фиг. 3

Характеристика	Контроли (N=35)		Потребители кокаина (N=20)		p-значение
	N	%	N	%	
Раса/этническая принадлежность					0,08
Афроамериканец	14	40	15	75	
Европеец	5	14	2	10	
Латиноамериканец	4	11	3	15	
Другой	7	20	0	0	
Курильщики	13	37	15	75	0,011
Периодическое употребление алкоголя	14	82	16	84	1
Периодическое употребление каннабиса	3	18	9	47	0,08
	Среднее	SD	Среднее	SD	
Возраст (годы)	45,1	10,2	47,3	8,1	0,41
Образование (лет)	14,3	1,8	12,4	1,29	< 0,001
Воспринимаемая социальная поддержка (общий балл MSPSS)	70,9	7,5	60,6	15,2	0,014
Индекс массы тела	26,0	3,8	27,3	2,5	0,23
Депрессивные симптомы (общий балл BDI)	1,2	1,8	7,5	8,8	0,005
Сигарет в день (только для курильщиков)	8,9	5,7	5,9	2,2	0,01
Продолжительность употребления кокаина (лет)	-	-	21,9	9,3	-
Деньги, потраченные на кокаин ^a (еженедельно)	-	-	207 \$	138	-

p-значение описывает результаты t-критериев для непрерывных показателей и χ^2 -критериев или критериев Фишера для тестов пропорций. AA = афроамериканец, С = белый, Н = латиноамериканец, О = другой. MSPSS = многомерная шкала воспринимаемой социальной поддержки, BDI = опросник депрессии Бека, среднее количество денег, потраченных в неделю на кокаин, используются в качестве косвенного показателя количества употребления.

^aКокаин стоил примерно 30 \$/г в районе Нью-Йорка во время сбора данных.

Фиг. 4

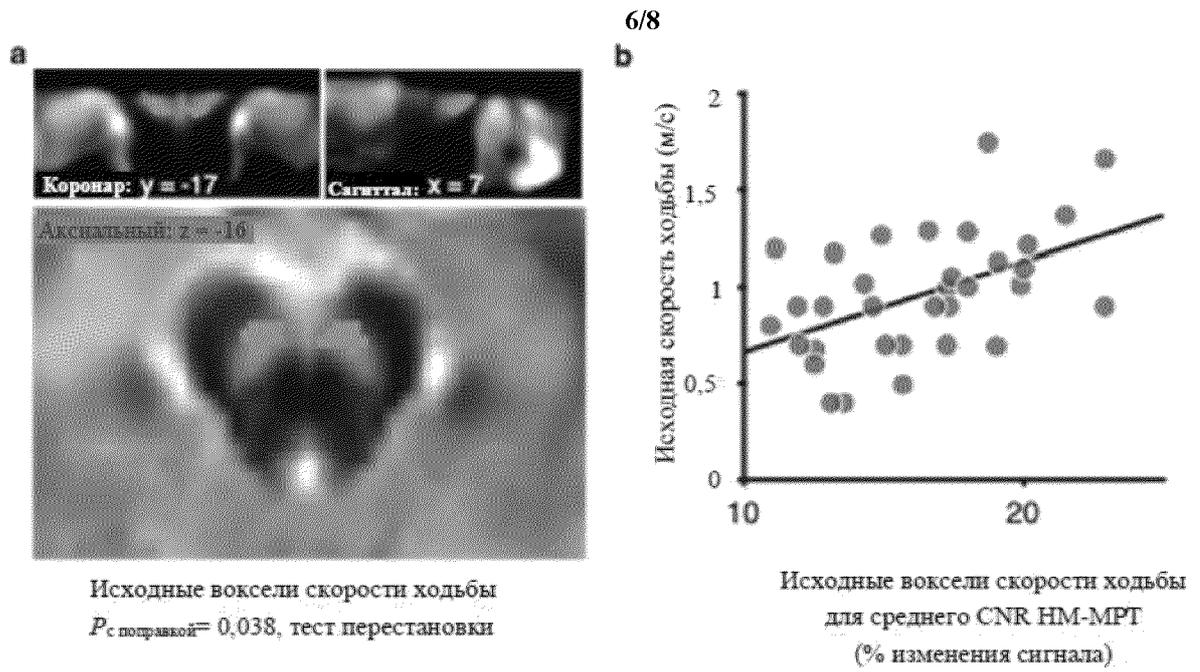
Демографические и клинические характеристики всей выборки (исходная выборка; исследование 1 + исследование 2) субъектов со шкалами до и после лечения L-DOPA (образец L-DOPA; исследование 2) и субъектов с НМ-МРТ до и после лечения L-DOPA (подгруппа последующего наблюдения; подгруппа исследования 2).

Характеристика	Исходная выборка (N = 33; исследование 1 + исследование 2)	Выбора для анализа лечения L-DOPA (N = 15; исследование 2)	Последующее наблюдение Подгруппа (N = 6; исследование 2)	P-значение ^a
Возраст (годы)	71,8 ± 6,5	72,7 ± 6,3	73,7 ± 5,5	0,89
Пол (женский)	21 (63,6%)	9 (60%)	4 (66,7%)	0,67
Образование (лет)	16,8 ± 2,5	16,7 ± 2,1	16,8 ± 1,8	0,98
Раса				
Азиат	2 (6,1%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0,40
Темнокожий	12 (36,4%)	9 (60%)	3 (50,0%)	0,52
Белый	17 (51,5%)	4 (26,7%)	2 (33,3%)	0,63
Другой	2 (6,1%)	1 (6,7%)	1 (16,7%)	0,20
Диагноз				
MDD	26 (78,8%)	11 (73,7%)	5 (83,3%)	0,47
Дистимия	2 (6,1%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0,40
Депрессия неясной этиологии	5 (15,2%)	3 (20%)	1 (16,75%)	0,79
Продолжительность текущего депрессивного эпизода (недель)	634,5 ± 977,5	582,9 ± 999,7	538,0 ± 875,5	0,81
Количество предшествующих антидепрессантов	0,9 ± 1,4	0,3 ± 0,7	0,3 ± 0,5	1,00
Исходный CGI-S	3,6 ± 0,8	3,4 ± 0,8	3,3 ± 1,0	1,00
Исходный CES-D	26,5 ± 11,3	21,7 ± 11,3	20,0 ± 8,9	0,67
Исходный HRSD	20,7 ± 6,6	17,5 ± 5,8	16,5 ± 6,9	0,84
ΔHRSD	—	-7,8 ± 7,1	-5,8 ± 10,3	0,71
Исходный балл теста цифровых символов	36,8 ± 10,7	30,0 ± 8,8	35,8 ± 10,1	0,05
Δ балла теста цифровых символов	—	9,6 ± 8,2	7,0 ± 5,3	0,28
Исходная скорость ходьбы (м/с)	0,97 ± 0,10	0,77 ± 0,19	0,77 ± 0,15	0,72
Δ скорости ходьбы (м/с)	—	0,10 ± 0,13	0,05 ± 0,10	0,29

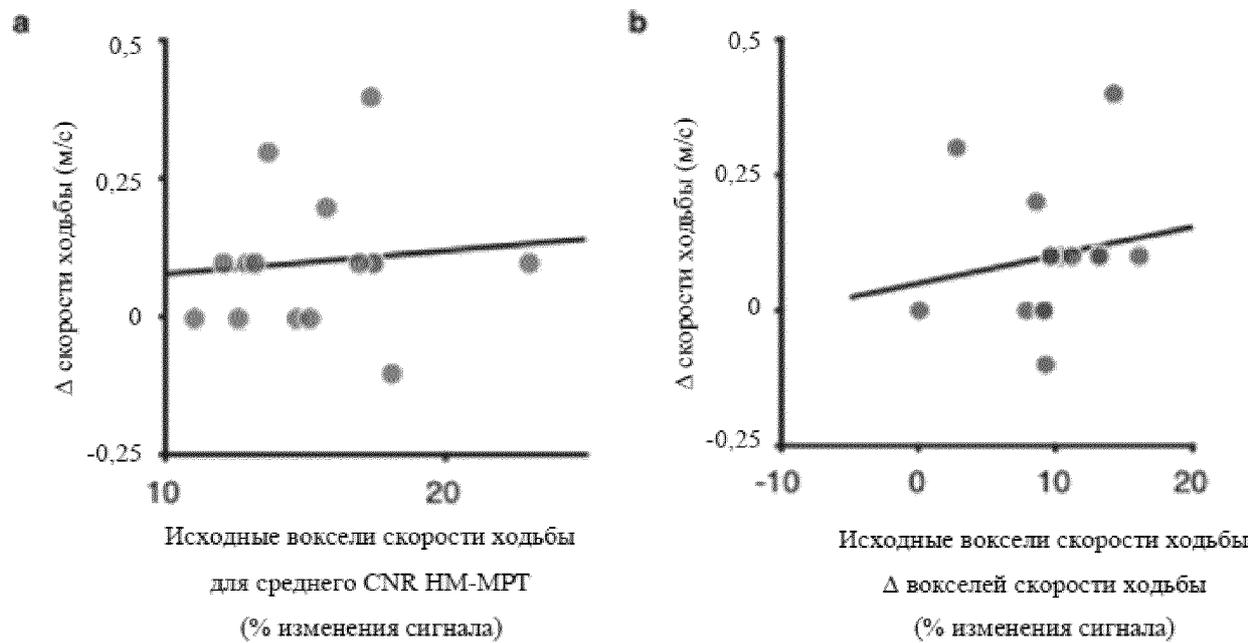
Значения являются средними ± стандартное отклонение или N (%)

CGI-S – клинические глобальные впечатления о тяжести, CES-D – Центр эпидемиологических исследований, HRSD –рейтинговая шкала Гамильтона для депрессии неясной этиологии, если не указано иное

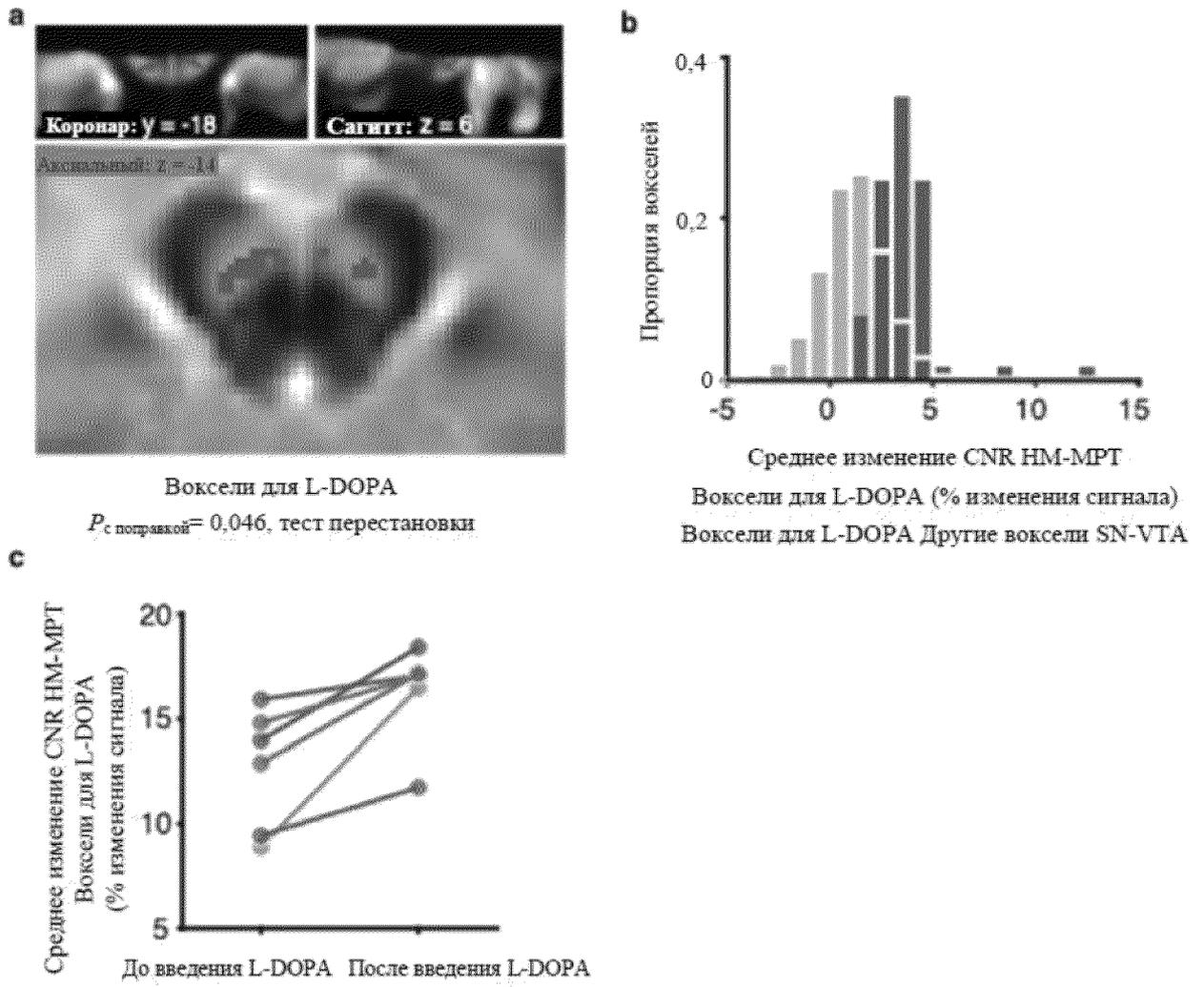
^aСравнение между субъектами, получавшими лечение L-DOPA с НМ-МРТ в периоде последующего наблюдения, и субъектами без НМ-МРТ в периоде последующего наблюдения



Фиг. 6А-В



Фиг. 7А-В



Фиг. 8А-С