

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491722** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.10.18

(22) Дата подачи заявки
2023.01.30

(51) Int. Cl. *A61K 51/04* (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) **РЕГИОНАЛЬНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ТАУ-БЕЛКА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

(31) **63/306,168; 63/369,795; 63/382,914**

(32) **2022.02.03; 2022.07.29; 2022.11.09**

(33) **US**

(86) **PCT/US2023/061544**

(87) **WO 2023/150483 2023.08.10**

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

**Котари Викас, Щербинин Сергей,
Соутекал Судипти Суреш, Тунали
Илке (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллина Е.М., Гизатуллин Ш.Ф.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,
Джермакян Р.В., Строкова О.В. (RU)**

(57) Описаны способы применения региональных ПЭТ-томограмм тау-белка для идентификации субъекта с наличием или подозрением на наличие болезни Альцгеймера, ее диагностики и лечения. Способы особенно полезны для лечения и диагностики пациента, предрасположенного к развитию бета-амилоида и когнитивной дисфункции и подверженного риску такого развития, с использованием ПЭТ-визуализации тау-белка на основе региональных ПЭТ-измерений тау-белка.

202491722

A1

A1

202491722

РЕГИОНАЛЬНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ТАУ-БЕЛКА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится, по существу, к медицине. Более конкретно, настоящее изобретение относится к идентификации пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера или предрасположенных к развитию болезни Альцгеймера, с использованием ПЭТ-визуализации тау-белка для диагностики и/или лечения.

[0002] Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой прогрессирующее расстройство головного мозга, которое медленно разрушает память и мыслительные способности. БА характеризуется образованием амилоидных бляшек, нейрофибриллярных клубков из тау-белка и разрушением нейронных связей в головном мозге. Существует пять стадий, ассоциированных с болезнью Альцгеймера: доклиническая болезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера с легкими когнитивными нарушениями (БА с МСІ), болезнь Альцгеймера с легкой деменцией, болезнь Альцгеймера с умеренной деменцией и болезнь Альцгеймера с тяжелой деменцией. У субъекта может быть доклиническая болезнь Альцгеймера до появления каких-либо симптомов. Субъект с болезнью Альцгеймера с легкими когнитивными нарушениями демонстрирует легкие изменения в памяти и способности к мышлению. Субъект с болезнью Альцгеймера с легкой деменцией испытывает значительные проблемы с памятью и мышлением, что влияет на повседневную жизнедеятельность. У субъекта с болезнью Альцгеймера с умеренной деменцией усиливается спутанность сознания и забывчивость, он начинает нуждаться в дополнительной помощи при повседневной жизнедеятельности и уходе за собой. На стадии болезни Альцгеймера с тяжелой деменцией субъект может потерять способность связно общаться, может нуждаться в ежедневной помощи по уходу за собой и может испытывать ухудшение физических способностей.

[0003] Диагноз обычно основывается на истории болезни пациента, когнитивном тестировании и медицинской визуализации. При болезни Альцгеймера и

других нейродегенеративных расстройствах для определения распределения бета-амилоида и тау-белка используют индикаторы молекулярной визуализации для бета-амилоида и тау-белка соответственно. Хотя у пациентов с БА есть как амилоидные бляшки, так и нейрофибриллярные клубки из тау-белка, взаимодействие β -амилоида (A β) и тау-белка, приводящее к нарушению когнитивных функций, недостаточно изучено. Хотя при БА присутствует амилоидная патология, она не всегда ассоциирована с тяжестью клинических признаков или продолжительностью заболевания (см. Villemagne et al., *Ann Neurol.* 2011;69:181–192). Одна теория предполагает, что повышение уровня β -амилоида индуцирует последующее гиперфосфорилирование и агрегацию тау-белка, синаптическую дисфункцию и гибель нейронов, что приводит к нарушению когнитивных функций. Другая теория предполагает, что A β и аномальный тау-белок являются двумя независимыми факторами, которые оказывают синергетический эффект на синаптическую дисфункцию и гибель нейронов. Определение наличия у пациента со слабовыраженными когнитивными симптомами доклинической БА, которая может прогрессировать до БА с деменцией, также остается проблемой. Ранняя диагностика и лечение могут замедлить клиническое прогрессирование БА, а также позволить контролировать ответ на лечение.

[0004] Соответственно, существует постоянная потребность в идентификации субъектов, имеющих БА, определении стадии прогрессирования заболевания у пациентов с БА и лечении субъектов с БА или лиц, предрасположенных к БА. Также существует потребность в улучшенных способах определения того, отвечает ли субъект на терапию.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0005] На ФИГ. 1 представлена процентная доля амилоид-положительных субъектов из набора данных A05 (NCT02016560) с использованием эталона параметрической оценки интенсивности референсного сигнала (PERSI).

[0006] На ФИГ. 2 представлена процентная доля амилоид-положительных субъектов из набора данных A05 с использованием эталона серого вещества мозжечка (CereCrus).

[0007] На ФИГ. 3 представлена процентная доля амилоид-положительных субъектов из набора данных инициативы по нейровизуализации при болезни Альцгеймера (ADNI) с использованием эталона CereCrus.

[0008] На ФИГ. 4 представлено соотношение «сигнал-шум» (SNR) у субъектов из набора данных A05 с использованием эталона PERSI.

[0009] На ФИГ. 5 представлено SNR у субъектов из набора данных A05 с использованием эталона CereCrus.

[0010] На ФИГ. 6 представлено SNR у субъектов из набора данных инициативы по нейровизуализации при болезни Альцгеймера (ADNI) с использованием эталона CereCrus.

[0011] На ФИГ. 7 представлены данные из набора данных A05 по процентной доле амилоид-положительных субъектов, SNR у субъектов и корреляциям между региональным соотношением стандартизованных значений накопления (SUVR) и годовым изменением когнитивных функций, как описано в примере 1, где r представляет собой коэффициент корреляции Пирсона.

[0012] На ФИГ. 8 представлены данные из набора данных ADNI по процентной доле амилоид-положительных субъектов, SNR у субъектов и корреляциям между региональным SUVR и годовым изменением когнитивных функций, как описано в примере 1, где r представляет собой коэффициент корреляции Пирсона.

[0013] На ФИГ. 9 слева представлен график рассеяния, на котором показано SUVR $BA_{\text{сигнатура}}$ по сравнению с SUVR исследуемой объемной области (VOI) составной височной доли (Et) с цветовым кодированием субъектов на основе статуса по амилоиду, причем $A\beta^+$ соответствует серый цвет, а $A\beta^-$ — черный цвет, а в правой подсекции показан увеличенный график, на котором выделены субъекты в квадранте $Et^+/BA_{\text{сигнатура}}^-$.

[0014] На ФИГ. 10 представлены коробчатые диаграммы, на которых показаны изменения за 18 месяцев в (A) SUVR VOI E_{τ} , (B) SUVR VOI $BA_{\text{сигнатура}}$, (C) толщине коры головного мозга и (D) результатах по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) по квадрантам, причем Q1 соответствует $E_{\tau} +/BA_{\text{сигнатура}+}$, Q2 соответствует $E_{\tau} +/BA_{\text{сигнатура}-}$, а Q3 соответствует $E_{\tau} -/BA_{\text{сигнатура}}$.

[0015] На ФИГ. 11 слева представлен график рассеяния, на котором показаны стадии по Braak по сравнению с SUVR VOI $BA_{\text{сигнатура}}$, где горизонтальная пунктирная линия представляет собой пороговое значение положительности по $BA_{\text{сигнатура}}$, равное 1,1059, а справа представлен график рассеяния, на котором показаны стадии по Braak по сравнению с SUVR VOI E_{τ} , где пунктирная линия представляет собой пороговое значение VOI E_{τ} , равное 1,1052.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0016] Настоящее описание относится, по существу, к идентификации пациентов, имеющих болезнь Альцгеймера, и пациентов, предрасположенных к развитию болезни Альцгеймера, с использованием визуализации тау-белка для диагностики и лечения.

[0017] В одном аспекте настоящее описание относится к способу лечения пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют ПЭТ-томограмму тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и вводят пациенту средство для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0018] В одном аспекте настоящее описание относится к способу диагностики наличия или подозрения на наличие болезни Альцгеймера у пациента, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и диагностируют наличие или подозрение на наличие болезни Альцгеймера у

пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0019] В одном аспекте настоящее описание относится к способу идентификации пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера, в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и идентифицируют пациента в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0020] В одном аспекте настоящее описание относится к способу лечения пациента, имеющего или предположительно имеющего амилоидные бляшки, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют изображение тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и вводят пациенту средство для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0021] В одном аспекте настоящее описание относится к способу диагностики наличия или подозрения на наличие амилоидных бляшек у пациента, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и диагностируют наличие или подозрение на наличие амилоидных бляшек у пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0022] В одном аспекте настоящее описание относится к способу идентификации пациента, имеющего или предположительно имеющего амилоидные бляшки, в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и идентифицируют пациента в качестве

пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0023] В одном аспекте настоящее описание относится к способу идентификации снижения когнитивных функций у пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и идентифицируют у пациента наличие снижения когнитивных функций, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0024] В одном аспекте настоящее описание относится к способу идентификации того, отвечает ли пациент, получающий средство для лечения болезни Альцгеймера, на средство для лечения болезни Альцгеймера, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка; вводят пациенту средство для лечения болезни Альцгеймера; анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера и идентифицируют пациента как отвечающего на средство для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка до введения средства для лечения болезни Альцгеймера изменяется на основании определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0025] В одном аспекте настоящее описание относится к способу определения нагрузки тау-белком у пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и идентифицируют пациента как имеющего нагрузку тау-белком, если SUVR ПЭТ тау-белка превышает 1,15.

[0026] В одном аспекте настоящее описание относится к способу определения того, является ли пациент кандидатом на включение в клиническое испытание в

отношении болезни Альцгеймера, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения регионального SUVR ПЭТ тау-белка и идентифицируют пациента в качестве кандидата на включение, если SUVR ПЭТ тау-белка превышает 1,15.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0027] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют общепринятое значение, понятное рядовому специалисту в области, к которой относится описание. Несмотря на то что при практическом осуществлении или испытании настоящего описания могут быть использованы любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, ниже описаны предпочтительные способы и материалы.

[0028] Хотя настоящее описание допускает различные модификации и альтернативные формы, в качестве примера на графических материалах продемонстрированы примеры осуществления, подробно описанные в настоящем документе. Однако следует понимать, что описание примеров осуществления не предназначено для того, чтобы ограничивать настоящее описание конкретными описанными формами, напротив, оно должно охватывать все модификации, эквиваленты и альтернативы в пределах объема описания в соответствии с вариантами осуществления, приведенными выше, и формулой изобретения, приведенной ниже. Поэтому для интерпретации объема настоящего описания следует ссылаться на варианты осуществления, приведенные выше, и формулу изобретения, приведенную ниже.

[0029] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют общепринятое значение, понятное специалисту в области, к которой относится изобретение. Несмотря на то что при практическом осуществлении или испытании настоящего описания могут быть

использованы любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, в настоящем документе описаны предпочтительные способы и материалы. Кроме того, упоминание элемента в единственном числе не исключает возможности присутствия более одного элемента, если контекст явно не требует наличия одного и только одного элемента. Таким образом, термин в единственном числе, как правило, включает «по меньшей мере один». Термин «примерно» обозначает $\pm 10\%$.

[0030] В настоящем документе термины «предрасположенный» и «подверженный риску» относятся к наличию незначительной резистентности к определенному заболеванию, расстройству или состоянию, включая генетическую предрасположенность, наличие семейного анамнеза и/или наличие симптомов заболевания, расстройства или состояния.

[0031] В настоящем документе термин «пациент» (также используемый взаимозаменяемо с термином «субъект»), нуждающийся в этом, в отношении терапевтического применения в настоящем документе представляет собой пациента, идентифицированного как пациента, которому необходимо или желательно медицинское вмешательство. Поскольку некоторые из вариантов осуществления способа по настоящему описанию направлены на конкретные подгруппы или подклассы идентифицированных пациентов (то есть подгруппу или подкласс пациентов, «нуждающихся» в помощи при лечении одного или более конкретных состояний, указанных в настоящем документе), не все пациенты будут попадать в подгруппу или подкласс пациентов, нуждающихся в лечении, описанных в настоящем документе. Эффективное количество представляет собой такое количество агента, которое необходимо для подавления патологических заболеваний и расстройств, описанных в настоящем документе. Если пациенту вводят по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, такие агенты можно вводить последовательно, параллельно или одновременно для реализации преимуществ агентов. Термин «пациент» включает позвоночных животных и предпочтительно представляет собой пациента-человека.

[0032] В некоторых вариантах осуществления для целей настоящего описания можно использовать биомаркер F18-флортауципир, который представляет собой лиганд для ПЭТ. ПЭТ-изображения тау-белка можно, например, количественно оценивать для определения SUVR (соотношения стандартизованных значений накопления) с помощью опубликованных способов (Pontecorvo et al., “A Multicentre Longitudinal Study of Flortaucipir (18F) in Normal Ageing, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s disease Dementia,” *Brain* 142:1723–35 (2019); Devous et al., “Test–Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *Journal of Nuclear Medicine* 59:937–43 (2018); Southekal et al., “Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–51 (2018), которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки) и/или для визуальной оценки пациентов, например для определения наличия у пациента патологического диагноза болезни Альцгеймера (публикация Fleisher et al., “Positron Emission Tomography Imaging With F18-flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes,” *JAMA Neurology* 77:829–39 (2020), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). В представленных вариантах осуществления SUVR определяли с использованием способов, аналогичных опубликованным Pontecorvo et al. “Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition”, *BRAIN* 2017 doi:10.1093/brain/aww334 pages 1–16 (данная работа включена в настоящий документ путем ссылки). Более низкие значения SUVR указывают на меньшее связывание тау-белка и нагрузку бета-амилоидом и более медленное прогрессирование БА, в то время как более высокие значения SUVR указывают на более высокую нагрузку тау-белком и бета-амилоидом и более быстрое прогрессирование БА. В другом варианте осуществления количественная оценка посредством сканирования с флортауципиром осуществляется с помощью автоматизированного конвейера обработки изображений, как описано в публикации Southekal et al., “Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления количество в пределах конкретной целевой

области, представляющей интерес, в головном мозге (например, методом автоматизированного мечения анатомических структур (AAL) и/или многоблочного барицентрического дискриминантного анализа (MUBADA), см. публикацию Pontecorvo et al. “Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition”, BRAIN 2017 doi:10.1093/brain/aww334 pages 1–16; Devous et al, “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” J. Nucl. Med. 59:937–943 (2018), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки) сравнивают с референсной областью, причем референсная область представляет собой, например, весь мозжечок (wholeCere), серое вещество мозжечка (cereCrus), белое вещество на основе атласа (atlasWM), специфичное для субъекта белое вещество (ssWM, например с использованием параметрической оценки интенсивности референсного сигнала (PERSI), см. публикацию Southekal et al., “Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” J. Nucl. Med. 59:944–951 (2018), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Предпочтительным способом определения нагрузки тау-белком является количественный анализ, описанный как соотношение стандартизованных значений накопления (SUVR), который представляет собой количество в пределах конкретной целевой области, представляющей интерес, в головном мозге (например, области головного мозга на основе MUBADA и/или AAL) по сравнению с референсной областью (например, серым веществом мозжечка и/или PERSI).

[0033] Как предложено в настоящем описании, с использованием регионального SUVR ПЭТ тау-белка пациентов можно идентифицировать как имеющих БА и/или предрасположенных к БА. Пациентам, идентифицированным как имеющие БА и/или предрасположенные к БА, можно проводить лечение, а ответ пациента на лечение можно контролировать с использованием регионального SUVR ПЭТ тау-белка. Как дополнительно предложено в настоящем описании, с использованием регионального SUVR ПЭТ тау-белка пациентов можно идентифицировать как амилоид-положительных и/или предрасположенных к развитию положительности по амилоиду. Пациентам, идентифицированным как амилоид-положительные и/или

предрасположенные к развитию положительности по амилоиду, можно проводить лечение, а ответ пациента на лечение можно контролировать с использованием регионального SUVR ПЭТ тау-белка. Кроме того, как предложено в настоящем описании, с использованием регионального SUVR ПЭТ тау-белка пациентов также можно идентифицировать как пациентов со снижением когнитивных функций, связанными с БА, и/или как предрасположенных к снижению когнитивных функций, связанному с БА. Как дополнительно предложено в настоящем описании, с использованием регионального SUVR ПЭТ тау-белка пациентов можно идентифицировать как пациентов-кандидатов для терапии, нацеленной на амилоидную бляшку. Ранняя идентификация пациента с использованием регионального SUVR ПЭТ тау-белка может обеспечить более раннее терапевтическое вмешательство и предотвратить или задержать прогрессирование заболевания. Как предложено в настоящем описании, с использованием регионального SUVR ПЭТ тау-белка пациентов можно идентифицировать как кандидатов на соответствие требованиям клинического испытания и на включение в специализированные испытания в отношении БА.

[0034] В одном аспекте настоящее описание относится к способу лечения пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера. Способ включает: анализ ПЭТ-томограммы тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0035] Позитронно-эмиссионную томографию тау-белка (ПЭТ тау-белка) проводят посредством инъекции подходящих ПЭТ-индикаторов тау-белка, например 18F-меченных производных арилхинолина и 11C-меченных фенил/пиридинилбутаденилбензотиазолов/бензотиазолиев, 5H-пиридо[4,3-b]индола. Особенно подходящие ПЭТ-индикаторы тау-белка включают [18F]флортауципир, [18F]RO948 (RO6958948), [11C]PBB3, [18F]МК-6240, [18F]PI-2620, [18F]GTP1, [18F]JNJ311 (JNJ64349311), [18F]JNJ067 (JNJ64326067), [18F]APN-1607 (PM-PBB3) и их комбинации (см. публикацию Bao et al., Aging Neurosci. 2021, 13:624330, которая

полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Любая область головного мозга подходит для ПЭТ-анализа тау-белка. Особенно подходящие области головного мозга включают центральную область, лобную долю, височную долю, теменную долю, затылочную долю, лимбическую долю, островок, подкорковые серые ядра (см. публикацию Tzourio-Mazoyer et al., *NeuroImage*, 2002, 15:273–289, которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает глобальное ПЭТ-определение тау-белка.

[0036] ПЭТ-изображения тау-белка обрабатывают для получения однородных размера изображения и размеров вокселя. Изображения с соотношением стандартизованных значений накопления (SUVR) получают с использованием серого вещества и белого вещества мозжечка в качестве референсных областей. Белое вещество является особенно подходящим для использования в качестве референсной области для определения низкого, промежуточного и высокого уровня тау-белка. SUVR рассчитывают с использованием атласа автоматизированного мечения анатомических структур (AAL) или исследуемых объемных областей головного мозга в зависимости от данных (см. публикацию Tzourio-Mazoyer et al., *NeuroImage*, 2002, 15:273–289, которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

[0037] Позитронно-эмиссионную томографию амилоида (ПЭТ амилоида) проводят посредством инъекции ПЭТ-индикаторов амилоида, включая [18F]флорбетапир, углерод-11 (11C)-питтсбургское соединение В (11C-PiB), [18F]флорбетабен, [18F]NAV4694 (AZD4694) и [18F]флутеметамол и их комбинации (представленные в публикации Bao et al., *Aging Neurosci.* 2021, 13:624330, которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

[0038] ПЭТ-изображения получают с использованием коммерчески доступных ПЭТ-/компьютерных томографов, например Biograph mCT (Siemens), Biograph 6 Truepoint (Siemens), Discovery 690 (GE Healthcare).

[0039] Магнитно-резонансную визуализацию (MRI) проводят с помощью MRI-изображений, полученных с использованием коммерчески доступных томографов,

например 3.0-T Discovery MR750 (GE Healthcare), 3.0-T Tim Trio (Siemens), 3.0-T Prisma (Siemens) и 1.5-T Magnetom® Avanto (Siemens).

[0040] Толщину коры головного мозга измеряют способами, известными в данной области, такими как, например, MRI.

[0041] Способы дополнительно включают оценку изображений с SUVR с использованием многоблочного барицентрического дискриминантного анализа (MUBADA) для идентификации областей головного мозга, которые обеспечивают максимальные диагностические групповые различия. MUBADA был разработан в качестве статистического метода для прогнозирования членства в группах из больших наборов данных, которые структурированы в когерентные блоки переменных (например, воксели), если данные содержат гораздо больше переменных, чем участников (как это обычно бывает с данными нейровизуализации). MUBADA является расширением среднецентрированной частичной корреляции наименьших квадратов, часто используемой в исследованиях нейровизуализации.

[0042] Способы дополнительно включают оценку анамнеза, неврологическое обследование и нейропсихологическое тестирование. По существу, это включает визуализацию бляшек в головном мозге, оценку психических или когнитивных функций и функциональную оценку. Подходящее нейропсихологическое тестирование включает в себя оценку по шкале оценки клинической деменции по сумме ячеек (CDR-SB), по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и по когнитивной подшкале шкалы оценки степени тяжести болезни Альцгеймера из 13 пунктов (ADAS-Cog₁₃). MMSE представляет собой инструмент диагностического скрининга, который измеряет когнитивные способности, включая ориентацию во времени и пространстве, краткосрочную эпизодическую память, внимание, решение проблем, зрительно-пространственные способности, а также языковые и моторные навыки. ADAS-Cog₁₃ оценивает когнитивные функции и дифференцирует нормальное когнитивное функционирование и нарушение когнитивного функционирования, причем более низкие оценки соответствуют меньшему нарушению, а более высокие оценки соответствуют большему нарушению. Функциональная оценка включает совместное

исследование болезни Альцгеймера — повседневную активность (ADCS-ADL). Когнитивную и функциональную оценку можно использовать для определения изменений когнитивной функции пациента (например, снижения когнитивных функций) и функционального снижения (например, ухудшения функционального состояния).

[0043] В настоящем документе термин «лечение» (или «лечить», или «терапия») относится к процессам, включающим замедление, прерывание, прекращение, контроль, остановку, снижение или обратное развитие прогрессирующего или тяжести существующего симптома, расстройства, состояния или заболевания, но не обязательно включает полное исключение всех связанных с заболеванием симптомов, состояний или расстройств, связанных с введением терапии. В настоящем документе термин «предотвращать» относится к профилактическому введению терапии бессимптомному пациенту или пациенту с доклинической болезнью Альцгеймера для остановки возникновения или прогрессирующего заболевания. Нормальный диапазон для амилоидных бляшек определяется как демонстрация уровня амилоидных бляшек в размере 25 центилоидов или ниже при двух последовательных ПЭТ-сканированиях с интервалом по меньшей мере 6 месяцев или демонстрация уровня бляшек менее 11 центилоидов при однократном ПЭТ-сканировании. В настоящем описании термин «нормальный диапазон» амилоидных бляшек в головном мозге используется взаимозаменяемо с «очисткой» головного мозга от амилоидных бляшек. В некоторых вариантах осуществления настоящее описание обеспечивает замедление снижения композитных конечных показателей по когнитивным функциям на от примерно 15 до примерно 45 процентов относительно исходного уровня в течение периода примерно 4 недель, примерно 8 недель, примерно 12 недель, примерно 16 недель, примерно 20 недель, примерно 24 недель, примерно 28 недель, примерно 32 недель, примерно 36 недель, примерно 40 недель, примерно 44 недель, примерно 48 недель, примерно 52 недель, примерно 56 недель, примерно 60 недель, примерно 64 недель, примерно 68 недель, примерно 72 недель или 76 недель. В некоторых вариантах осуществления настоящее описание обеспечивает замедление ухудшения или прогрессирующего

заболевания по интегрированной рейтинговой шкале оценки болезни Альцгеймера (iADRS) на от примерно 15 до примерно 60 процентов относительно исходного уровня или по сравнению с пациентом, не получавшим лечения. Пациенту проводят терапию для замедления прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания измеряют с помощью смешанной модели с повторными измерениями (MMRM), модели прогрессирования заболевания (DPM) Байеса, интегрированной рейтинговой шкалы оценки болезни Альцгеймера относительно исходного уровня или по сравнению с пациентом, не получавшим лечения, шкалы оценки клинической деменции по сумме ячеек (CDR-SB) относительно исходного уровня или по сравнению с пациентом, не получавшим лечения.

[0044] В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению или сокращению размера амилоидных отложений, бета-амилоидных бляшек, нагрузки бета-амилоидом в головном мозге и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению или снижению уровней тау-белка в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению, снижению или предотвращению дальнейшего увеличения нагрузки тау-белком в конкретных областях головного мозга. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению или снижению уровней тау-белка в плазме. В некоторых вариантах осуществления такое лечение приводит к уменьшению или снижению уровней легких цепей нейрофиламентов (NfL) в головном мозге пациента с заболеванием, характеризующимся Аβ-бляшками. В некоторых вариантах осуществления такое лечение приводит к увеличению соотношения Аβ₄₂/40 в плазме или спинномозговой жидкости (СМЖ) пациента с заболеванием, характеризующимся Аβ-бляшками. В некоторых вариантах осуществления такое лечение приводит к уменьшению или снижению уровня глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) в крови пациента с заболеванием, характеризующимся Аβ-бляшками. В некоторых вариантах осуществления такое лечение приводит к уменьшению или снижению уровней P-tau 217 у пациента с заболеванием, характеризующимся Аβ-бляшками.

[0045] Средства для лечения болезни Альцгеймера включают антитела против амилоида, антитела против тау-белка и их комбинации. Приемлемые средства для лечения болезни Альцгеймера включают антитела против Ab 40 и 42, антитела, нацеленные на N3pG, антитела и низкомолекулярные соединения, нацеленные на OGAi (ингибиторы 3-O-(N-ацетил-D-глюкозаминил)-L-серин/треонин-N-ацетилглюкозаминилгидролазы, в настоящем документе называемой OGA), антитела и низкомолекулярные соединения, нацеленные на тау-белок. Некоторые примеры этих средств для лечения включают антитела против N3pG (например, донанемаб и N3pG IV или LY3372993), антитела против бета-амилоида (например, ADUHELM®, соланезумаб, гантенерумаб и леканемаб).

[0046] Донанемаб представляет собой моноклональное IgG1-антитело, направленное на модификацию N-концевого пироглутамата третьей аминокислоты эпитопа бета-амилоида (N3pGlu A β), которая присутствует только в бета-амилоидных бляшках головного мозга. Механизм действия донанемаба представляет собой нацеливание на существующую амилоидную бляшку и ее удаление. Способы получения и применения донанемаба описаны в патентах США № 8,679,498 и 8,961,972 (в них его называют антителом B12L), которые непосредственно включены в настоящий документ путем ссылки. Приемлемая дозировка (описанная в PCT/US2017/038999 и PCT/US2022/011894, которые непосредственно включены в настоящий документ путем ссылки) включает, среди прочего, три дозы от примерно 100 мг до примерно 700 мг каждые 4 недели (т. е. с частотой раз в четыре недели) с последующей дозой от примерно 700 мг до примерно 1400 мг каждые 4 недели. Режим дозирования можно применять 1) до 72 недель, 2) до тех пор, пока пациент не станет отрицательным по амилоиду согласно измерениям посредством ПЭТ, 3) до выведения амилоида согласно измерениям посредством ПЭТ или 4) на постоянной основе. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят антитело против N3pGlu A β (включая, например, первую дозу и/или вторую дозу) в течение периода, достаточного для доведения количества амилоидных бляшек в головном мозге субъекта до нормального диапазона (или до исчезновения амилоидных бляшек в головном мозге). В настоящем

описании термин «нормальный диапазон» амилоидных бляшек в головном мозге используется взаимозаменяемо с «очисткой» головного мозга от амилоидных бляшек. Нормальный диапазон для амилоидных бляшек определяется как демонстрация уровня амилоидных бляшек 25 центилоидов или ниже при двух последовательных ПЭТ-сканированиях с интервалом по меньшей мере 6 месяцев, или демонстрация уровня амилоидных бляшек менее 11 центилоидов при однократном ПЭТ-сканировании. В одном варианте осуществления 700 мг донанемаба вводят каждые 4 недели в качестве первых 3 доз, затем вводят в дозе 1400 мг каждые 4 недели до исчезновения амилоидных бляшек в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет следующую последовательность:

SEQ. ID NO. 1

Легкая цепь:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSK
LDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO. 2

Тяжелая цепь:

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGS
GNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREGITVYWGQGTTV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0047] N3pG IV, или LY3372993, представляет собой моноклональное IgG1-антитело, направленное на эпитоп N3pGlu A β и нацеленное на удаление существующей амилоидной бляшки. Способы получения и применения LY3372993 описаны в патентах США № 10,647,759 и 11,078,261 (в них его называют антителом 201с), которые непосредственно включены в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет следующую последовательность.

SEQ ID NO. 3

Легкая цепь:

DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSLGNWLAWYQQKPGKAPKLLIYQASTLESG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQHYKGSFWTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDDST
YSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO. 4

Тяжелая цепь:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGS
TYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGSGSYNGFDYW
GQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0048] ADUHELM® (адуканумаб-avwa) представляет собой антитело, направленное на бета-амилоид, показанное для лечения болезни Альцгеймера. Приемлемая дозировка включает 10 мг/кг, вводимые в виде внутривенной инфузии каждые четыре недели.

[0049] Соланезумаб представляет собой моноклональное антитело, которое селективно связывается с растворимым бета-амилоидом ($A\beta$), стимулируя выведение $A\beta$. Приемлемые дозировки соланезумаба включают от 400 мг до 1600 мг (предпочтительно 1600 мг) внутривенно каждые четыре недели. Соланезумаб описан (включая способы его получения и применения) в следующих патентных документах, которые непосредственно включены в настоящий документ путем ссылки: патент США № 7,195,761, публикация заявки на патент США № 20060039906, патент США № 7,892,545, патент США № 8,591,894, патент США № 7,771,722, публикация заявки на патент США № 20070190046. Специалистам в данной области будет понятно, что соланезумаб представляет собой моноклональное IgG1-антитело, содержащее определяющие комплементарность области (CDR). Соланезумаб связывается со средним доменом пептида $A\beta$. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет следующую последовательность.

SEQ. ID NO. 5

Легкая цепь:

DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCRSSQSLIYSDGNAYLHWFLQKPGQSPRLLIYKVSN
RFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ. ID NO. 6

Тяжелая цепь:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYSMSWVRQAPGKGLELVAQINSVGN
STYYPDTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGDYWGQGLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP

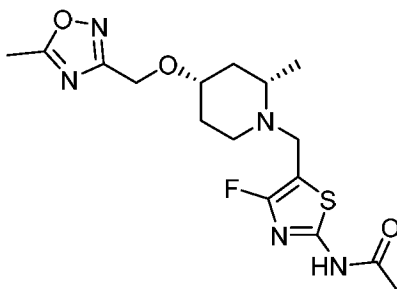
REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0050] Антитело согласно предшествующей последовательности (а также антитела из патентов, указанных выше, в следующих патентных документах: патенте США № 7,195,761, публикации заявки на патент США № 20060039906, патенте США № 7,892,545, патенте США № 8,591,894, патенте США № 7,771,722, публикации заявки на патент США № 20070190046) может входить в состав рецептуры и обозначаться как соланезумаб. Таким образом, представленные варианты осуществления включают антитела с SEQ ID. 1 и 2 или другие антитела, а также антитела, которые были включены в состав композиции, называемой соланезумабом. Специалистам в данной области будет понятно, что можно применять любой из вариантов.

[0051] Леканемаб (BAN2401) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, вводимое для замедления прогрессирования болезни Альцгеймера за счет нейтрализации и устранения растворимых агрегатов Аβ (протофибрилл), которые могут способствовать нейродегенеративному процессу. Приемлемая дозировка леканемаба включает 10 мг/кг массы тела.

[0052] LY3372689, N-[4-фтор-5-[[[(2S,4S)-2-метил-4-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метокси]-1-пиперидил]метил]тиазол-2-ил]ацетамид, представляет собой низкомолекулярный ингибитор O-GlcNAcase, который, как считается, уменьшает тау-патологию и ассоциированную нейродегенерацию. Способы получения и применения LY3372689 описаны в патенте США 10,081,625, который непосредственно включен в настоящий документ путем ссылки. Специалисту в данной области будет понятно, что для фармацевтического применения можно получать фармацевтически приемлемые соли LY3372689 и в производстве лекарственного средства можно использовать составы с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. Таким образом, представленные варианты осуществления включают структуру LY3372689, приведенную ниже, которую можно получать в форме фармацевтически приемлемой соли и включать в состав композиции,

называемой LY3372689. Специалистам в данной области будет понятно, что можно применять любой из вариантов. Доза данного соединения описана в WO 2022/020663.



[0053] В настоящем документе описаны подходящие области головного мозга.

[0054] Если область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления, если область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, SUVR ПЭТ тау-белка составляет примерно 1,45. Если область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. Если область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. Если область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45. Если область головного мозга представляет собой двустороннюю энторинальную кору, SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45. Если область головного мозга представляет собой веретеновидную извилину, SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45. Если область головного мозга представляет собой парагиппокампальную извилину, SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.

[0055] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0056] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение толщины коры головного мозга.

[0057] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0058] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ генотипа аллеля эпсилон-4 апополипротеина E (APOE E4).

[0059] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0060] В еще одном аспекте настоящее описание относится к способу диагностики у пациента наличия или подозрения на наличие болезни Альцгеймера. Способ включает: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и диагностику наличия или подозрения на наличие болезни Альцгеймера у пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0061] В настоящем документе описаны подходящие области головного мозга.

[0062] В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностируют наличие или подозрение на наличие болезни Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностируют наличие или подозрение на наличие болезни Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностируют наличие или подозрение на наличие болезни Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностируют наличие или подозрение на

наличие болезни Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0063] Способ может дополнительно включать анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0064] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение толщины коры головного мозга.

[0065] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0066] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ генотипа аллеля эpsilon-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0067] В некоторых вариантах осуществления у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0068] В некоторых вариантах осуществления у пациента присутствует снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на него.

[0069] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение средства для лечения болезни Альцгеймера и описан в настоящем документе.

[0070] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0071] В еще одном аспекте настоящее описание относится к способу идентификации пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера, в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и идентифицируют пациента в качестве

пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0072] В настоящем документе описаны подходящие области головного мозга.

[0073] В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве пациента-кандидата для получения средства для лечения болезни Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве пациента-кандидата для получения средства для лечения болезни Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве пациента-кандидата для получения средства для лечения болезни Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве пациента-кандидата для получения средства для лечения болезни Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0074] Способ может дополнительно включать анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0075] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение толщины коры головного мозга.

[0076] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0077] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ генотипа аллеля эпислон-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0078] В некоторых вариантах осуществления у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0079] В некоторых вариантах осуществления у пациента присутствует снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на него.

[0080] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение средства для лечения болезни Альцгеймера и описан в настоящем документе.

[0081] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0082] В еще одном аспекте настоящее описание относится к способу лечения пациента с наличием или подозрением на наличие амилоидных бляшек. Способ включает: анализ изображения тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0083] В настоящем документе описаны подходящие области головного мозга.

[0084] В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие амилоидных бляшек, если область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие амилоидных бляшек, если область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие амилоидных бляшек, если область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие амилоидных бляшек, если область головного мозга представляет

собой латеральную теменную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0085] Способ может дополнительно включать анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0086] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение толщины коры головного мозга.

[0087] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0088] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ генотипа аллеля эpsilon-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0089] В некоторых вариантах осуществления у пациента присутствует снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на него.

[0090] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение средства для лечения болезни Альцгеймера, описанного в настоящем документе.

[0091] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0092] В одном аспекте настоящее описание относится к способу диагностики наличия или подозрения на наличие амилоидных бляшек у пациента, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и диагностируют наличие или подозрение на наличие амилоидных бляшек у пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0093] В настоящем документе описаны подходящие области головного мозга.

[0094] В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие амилоидных бляшек, если область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие амилоидных бляшек, если область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие амилоидных бляшек, если область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие амилоидных бляшек, если область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0095] Способ может дополнительно включать анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0096] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение толщины коры головного мозга.

[0097] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0098] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ генотипа аллеля эпсилон-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0099] В некоторых вариантах осуществления у пациента присутствует снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на него.

[0100] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение средства для лечения болезни Альцгеймера, описанного в настоящем документе.

[0101] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного

мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0102] В одном аспекте настоящее описание относится к способу идентификации пациента, имеющего или предположительно имеющего амилоидные бляшки, в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и идентифицируют пациента в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0103] В настоящем документе описаны подходящие области головного мозга.

[0104] В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие амилоидных бляшек, если область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие амилоидных бляшек, если область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие амилоидных бляшек, если область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие амилоидных бляшек, если область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0105] Способ может дополнительно включать анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0106] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение толщины коры головного мозга.

[0107] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0108] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ генотипа аллеля эpsilon-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0109] В некоторых вариантах осуществления у пациента присутствует снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на него.

[0110] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение средства для лечения болезни Альцгеймера, описанного в настоящем документе.

[0111] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0112] В еще одном аспекте настоящее описание относится к способу лечения пациента, имеющего или предположительно имеющего снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера. Способ включает: анализ изображения тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0113] В настоящем документе описаны подходящие области головного мозга.

[0114] В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют

наличие снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой среднюю или верхнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0115] Способ может дополнительно включать анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0116] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение толщины коры головного мозга.

[0117] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0118] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ генотипа аллеля эpsilon-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0119] В некоторых вариантах осуществления у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0120] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение средства для лечения болезни Альцгеймера, описанного в настоящем документе.

[0121] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0122] В одном аспекте настоящее описание относится к способу диагностики у пациента наличия или подозрения на наличие снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера. Способ включает: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и диагностику наличия или подозрения на наличие

снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, у пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0123] В настоящем документе описаны подходящие области головного мозга.

[0124] В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой среднюю или верхнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, если область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0125] Способ может дополнительно включать анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0126] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение толщины коры головного мозга.

[0127] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0128] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ генотипа аллеля эпсилон-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0129] В некоторых вариантах осуществления у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0130] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение средства для лечения болезни Альцгеймера, описанного в настоящем документе.

[0131] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0132] В одном аспекте настоящее описание относится к способу идентификации снижения когнитивных функций у пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера, при этом способ включает в себя этапы, на которых: анализируют позитронно-эмиссионную томограмму (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и идентифицируют у пациента наличие снижения когнитивных функций, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0133] В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие снижения когнитивных функций, если область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие снижения когнитивных функций, если область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие снижения когнитивных функций, если область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления у пациента определяют наличие снижения когнитивных функций, если область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0134] Способ может дополнительно включать анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0135] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение толщины коры головного мозга.

[0136] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0137] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ генотипа аллеля эpsilon-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0138] В некоторых вариантах осуществления у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0139] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение средства для лечения болезни Альцгеймера, описанного в настоящем документе.

[0140] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0141] В еще одном аспекте настоящее описание относится к способу идентификации того, отвечает ли пациент, получающий средство для лечения болезни Альцгеймера, на средство для лечения болезни Альцгеймера. Способ включает: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка; введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера; анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера и идентификацию пациента как отвечающего на средство для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка до введения средства для лечения болезни Альцгеймера изменяется на основании определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0142] В настоящем документе описаны средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0143] В настоящем документе описаны подходящие области головного мозга.

[0144] В некоторых вариантах осуществления пациента определяют как отвечающего на лечение, если область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45. В некоторых вариантах осуществления пациента определяют как отвечающего на лечение, если область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления пациента определяют как отвечающего на лечение, если область головного мозга представляет собой среднюю или верхнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления пациента определяют как отвечающего на лечение, если область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0145] Способ может дополнительно включать анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0146] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение толщины коры головного мозга.

[0147] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0148] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ генотипа аллеля эпсилон-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0149] Способ может дополнительно включать анализ пациента на наличие амилоидных бляшек до и после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0150] Способ может дополнительно включать анализ пациента на предмет снижения когнитивных функций до и после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0151] В еще одном аспекте настоящее описание относится к способу определения нагрузки тау-белком у пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера. Способ включает: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и идентификацию пациента как имеющего нагрузку тау-белком, если SUVR ПЭТ тау-белка превышает 1,15.

[0152] В настоящем документе описаны подходящие области головного мозга.

[0153] Способ может дополнительно включать анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0154] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение толщины коры головного мозга.

[0155] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0156] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ генотипа аллеля эпсилон-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0157] В некоторых вариантах осуществления у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0158] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение средства для лечения болезни Альцгеймера, описанного в настоящем документе.

[0159] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0160] В одном варианте осуществления область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет более 1,40. В одном варианте осуществления область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет более 1,30. В одном варианте осуществления область головного мозга

представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет более 1,30. В одном варианте осуществления область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет более 1,15.

[0161] В одном аспекте настоящее описание относится к способу определения того, является ли пациент кандидатом на включение в клиническое испытание в отношении болезни Альцгеймера. Способ включает: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения регионального SUVR ПЭТ тау-белка и идентификацию пациента в качестве кандидата на включение, если SUVR ПЭТ тау-белка превышает 1,15.

[0162] В настоящем документе описаны подходящие области головного мозга.

[0163] В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве кандидата на включение, если область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве кандидата на включение, если область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве кандидата на включение, если область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве кандидата на включение, если область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга и SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0164] Способ может дополнительно включать анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0165] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение толщины коры головного мозга.

[0166] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0167] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать анализ генотипа аллеля эpsilon-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0168] В некоторых вариантах осуществления у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0169] В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение средства для лечения болезни Альцгеймера, описанного в настоящем документе.

[0170] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0171] В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка составляет примерно 1,10. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка составляет примерно 1,15. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка составляет примерно 1,20. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка составляет примерно 1,25. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка составляет примерно 1,30. В некоторых вариантах осуществления пациента

идентифицируют в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка составляет примерно 1,35. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка составляет примерно 1,40. В некоторых вариантах осуществления пациента идентифицируют в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка составляет примерно 1,45.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Прогностическая ценность региональных ПЭТ-измерений тау-белка при болезни Альцгеймера

[0172] Наборы данных:

Набор данных испытания A05 (NCT02016560):

- N = 35 участников с БА и N = 73 участника.
- Субъекты в подтверждающей когорте (A05C) исследования ^{18}F -AV-1451-A05 (флортауципира) фазы 2/3.
- Субъекты с наличием данных 18-месячного последующего наблюдения для оценки по когнитивной подшкале шкалы оценки степени тяжести болезни Альцгеймера из 11 пунктов (ADAS-Cog11).

Набор данных ADNI:

- N = 24 участника с БА и N = 76 участников с MCI.
- Субъекты с наличием исходной оценки по шкале ADAS-Cog13 наряду с 2–3 годами долгосрочного последующего наблюдения.
- Субъекты с наличием по меньшей мере одной ПЭТ-томограммы тау-белка (с флортауципиром) в исходный момент и томограммы с флорбетапиром (FBP) в течение 6 месяцев после исходной оценки по шкале ADAS-Cog13.
- Демографические характеристики когорт ADNI и A05 приведены в таблице ниже.

Когорта	ADNI (N = 100)		A05 (N = 108)	
Демографические характеристики	БА (N = 24)	MCI (N = 76)	БА (N = 35)	MCI (N = 73)
Возраст, лет, среднее (CO)	76,9 (8,4)	77,1 (7,3)	73,8 (9,9)	73,4 (9,7)
Исходный уровень по MMSE, среднее (CO)	21,8 (3,5)	27,8 (2,2)	23,6 (2,4)	25,8 (1,5)
ADAS-cog*, годовое изменение, среднее (CO)	4,9 (4,8)	0,8 (2,0)	4,8 (5,4)	1,7 (4,3)
SUVr MUBADA (реф.: cereCrus), среднее (CO)	1,53 (0,6)	1,24 (0,2)	1,48 (0,5)	1,30 (0,4)
SUVr MUBADA, (реф.: PERSI), среднее (CO)	н/п	н/п	1,27 (0,3)	1,12 (0,2)
Амилоид-положительные, с FBP, N (%)	22 (92)	38 (50)	28 (80)	43 (59)

[0173] Способ.

[0174] Нагрузку тау-белком (соотношение стандартизованных значений накопления, SUVr) количественно оценивали с использованием височных и теменных областей на основе атласа AAL головного мозга и взвешенной по БА составной области коры (MUBADA) по отношению к области ножки мозжечка (cereCrus) и параметрической оценки интенсивности референсного сигнала в белом веществе (PERSI).

[0175] Для каждого глобального и регионального SUVr тау-белка субъектов разделяли на две группы с высоким (T+) и низким (T-) уровнем тау-белка с использованием ряда пороговых значений (1,0–1,5). Соотношения «сигнал-шум» (SNR)

снижения когнитивных функций и положительности по амилоиду при использовании флорбетапира (количественный порог) оценивали для каждой группы T+ на основе региональных и составных ПЭТ-измерений тау-белка. SNR определяли как: среднегодовое изменение показателя ADAS-Cog / стандартное отклонение показателя ADAS-Cog.

[0176] Результаты.

[0177] Как представлено данными на Фиг. 1–6, региональные ПЭТ-измерения тау-белка являются прогностическими для снижения когнитивных функций и позволяют прогнозировать положительность по амилоиду при использовании флорбетапира (FBP).

[0178] Региональный ПЭТ-анализ тау-белка показал, что использование значений SUVR височной и теменной областей может помочь стратифицировать пациентов по риску снижения когнитивных функций и статуса по амилоиду, и, следовательно, с использованием региональных показателей тау-белка можно реализовать алгоритмы оценки возможности участия в клинических испытаниях. Региональные ПЭТ-измерения тау-белка коррелируют с годовыми изменениями когнитивных функций (данные из набора A05 представлены на ФИГ. 7, а данные из набора ADNI представлены на ФИГ. 8, где r представляет собой коэффициент корреляции Пирсона) и могут превосходить составные ПЭТ-измерения тау-белка в плане прогнозирования снижения когнитивных функций и положительности по амилоиду.

[0179] Региональные ПЭТ-измерения тау-белка сильно коррелировали (r Пирсона $> 0,95$) с ПЭТ-измерениями тау-белка в составной области.

[0180] Для каждого глобального и регионального измерения с флортауципиром увеличение порога SUVR приводило к снижению среднего балла по MMSE, увеличению средней глобальной нагрузки тау-белком, повышению процентной доли амилоид-положительных пациентов и увеличению среднего снижения когнитивных функций у пациентов в группе T+. Для областей головного мозга, выявленных позже в патологическом каскаде тау-белка: нижней височной (1,45),

латеральной височной (1,35), латеральной теменной (1,20) — наблюдали более низкие пороги SUVR, которые позволяли выявить подгруппы с высокой процентной долей ($\geq 90\%$) амилоид-положительных (таблица 1 ниже) и высокими значениями (> 1) SNR (таблица 2 ниже).

Таблица 1. N и процентная доля амилоид-положительных участников в подгруппе с высоким содержанием тау-белка (T+)

Область	Пороговое значение						
	1,15	1,20	1,25	1,30	1,35	1,40	1,45
Нижняя височная, N (%)	50 (67,6)	47 (69,1)	41 (74,6)	36 (80,0)	29 (80,6)	26 (81,3)	21 (91,3)
Латеральная височная, N (%)	43 (68,3)	34 (73,9)	31 (83,8)	25 (83,3)	20 (90,9)	19 (94,7)	16 (100)
Средняя + верхняя височная, N (%)	37 (68,5)	31 (79,5)	22 (78,6)	20 (83,3)	16 (94,1)	15 (93,8)	11 (100)
MUBADA, N (%)	45 (66,2)	37 (69,8)	32 (84,2)	27 (90,0)	24 (88,9)	19 (95,0)	18 (94,7)
Латеральная теменная, N (%)	25 (89,3)	20 (90,9)	18 (94,7)	15 (93,8)	12 (92,3)	11 (100)	10 (100)

Таблица 2. SNR для изменения ADAS-Cog₁₃ в подгруппе с высоким содержанием тау-белка (T+)

Область	Пороговое значение						
	1,15	1,20	1,25	1,30	1,35	1,40	1,45
Нижняя височная, SNR	0,57	0,57	0,66	0,75	0,90	1,01	1,03
Латеральная височная, SNR	0,59	0,74	0,85	0,87	1,07	1,09	1,30
Средняя + верхняя височная, SNR	0,66	0,81	0,94	1,03	1,22	1,32	1,65
MUBADA, SNR	0,59	0,66	0,80	0,90	0,97	1,10	1,12
Латеральная теменная, SNR	0,93	1,07	1,15	1,20	1,19	1,49	1,60

[0181] Следующие источники включены в настоящий документ путем ссылки:

[1] Ossenkoppele et al, JAMA Neurology, 2021; [2] Pontecorvo et al, Brain, 2019; [3] Devous

et al, Journal of Nuclear medicine, 2018; [4] Southekal et al, Journal of Nuclear medicine, 2018.

Пример 2. Раннее обнаружение тау-белка на изображениях с флортауципиром — валидация по данным, подтвержденным результатами вскрытия, и последствия для прогрессирования заболевания

[0182] Растет интерес к использованию ПЭТ тау-белка для идентификации пациентов на ранней стадии болезни Альцгеймера (БА). В данном примере VOI составной височной доли (Ет) оценивали в когорте флортауципира из долгосрочного исследования и сравнивали с ранее описанной глобальной неокортикальной областью. В отдельном исследовании, подтвержденном результатами вскрытия, оценивали чувствительность VOI Ет для идентификации промежуточной (В2) патологии нейрофибрилярного клубка (NFT).

[0183] Способы: 427 субъектов получали флортауципир, флорбетапир, им проводили MRI и оценку когнитивных функций в исходный момент и через 18 месяцев.

Таблица 3. Демографические характеристики субъектов, подвергнутых ретроспективному анализу

	YCN/Aβ-	CN/Aβ-	CN/Aβ+	MCI/Aβ-	MCI/Aβ+	BA/Aβ-	BA/Aβ+
N	16	53	5	50	47	16	240
Возраст	28,9 ± 4,9	67,6 ± 10,2	77,8 ± 7,0	69,1 ± 9,3	72,7 ± 9,1	72,2 ± 6,9	73,7 ± 8,3
MMSE	29,6 ± 0,5	29,5 ± 0,5	29,6 ± 0,5	28,2 ± 1,7	27,4 ± 1,8	22,9 ± 3,2	22,5 ± 2,9
Пол	7F/9M	24F/29M	2F/3M	27F/23M	21F/26M	7F/9M	135F/104M
Образование	15CD/1HS	45CD/8HS	4CD/1HS	37CD/13HS	38CD/9HS	14CD/2HS	141CD/97HS
Раса	11C/5NC	42C/11NC	5C/0NC	43C/7NC	45C/2NC	14C/2NC	192C/22NC

CN — нормальная когнитивная функция, MCI — легкое когнитивное нарушение, БА — болезнь Альцгеймера, N — количество субъектов, MMSE — оценка по краткой шкале оценки психического статуса, F — женщины и M — мужчины. Возраст представлен

как среднее \pm стандартное отклонение. Оценка по MMSE также представлена как среднее \pm стандартное отклонение. CD — высшее образование или выше; HS — средняя школа или ниже; C — европеоиды; NC — монголоиды, негроиды или афроамериканцы или другие. Все 109 субъектов, получавших соланезумаб, были амилоид-положительными и страдали БА от легкой до умеренной степени тяжести.

[0184] В отдельном исследовании с использованием вскрытия 67 субъектов прошли томографию с флортауципиром до наступления смерти, и результаты neuropathological исследований были зарегистрированы двумя экспертами в соответствии с рекомендациями Национального института старения и Американской альцгеймеровской ассоциации (NIA-AA).

Таблица 4. Демографические характеристики субъектов, диагноз которых был подтвержден результатами вскрытия

	B1		B2		B3	
	Braak I	Braak II	Braak III	Braak IV	Braak V	Braak VI
N	2	5	4	11	14	24
Возраст	67 \pm 1,7	76,8 \pm 6,8	85,8 \pm 10,4	86,8 \pm 6,3	85,6 \pm 8,5	81,7 \pm 9,4
Пол	1F / 1M	3F / 2M	3F / 1M	6F / 5M	5F / 9M	15F / 9M
Образование	1CD/1HS	2CD/3HS	3CD/1HS	4CD/7HS	11CD/3HS	14CD/10HS
Раса	2C/0NC	4C/1NC	4C/0NC	11C/0NC	14C/0NC	24C/0NC

N — количество субъектов, возраст представлен как среднее \pm CO, а пол показан как женский/мужской; CD — высшее образование или выше; HS — средняя школа или ниже; C — европеоиды; NC — монголоиды, негроиды или афроамериканцы или другие.

[0185] Две VOI: Et, включающую объемные области Freesurfer (двустороннюю энторинальную кору, веретеновидную, парагиппокампальную извилины и извилины нижней височной доли), преобразованные в пространство MNI, и ранее опубликованную глобальную неокортикальную область, взвешенную по БА-сигнатуре (MUBADA, также называемая БА_{сигнатура}), использовали для расчета SUVR

относительно референсной области белого вещества (PERSI). Пороговые значения SUVR для положительности определяли на основе когорты молодых субъектов с нормальными когнитивными функциями. Субъектов разделяли на группы на основе T+ положительности по обеим VOI (Eт+/БА-сигнатура+; Eт+/БА-сигнатура-; Eт-/БА-сигнатура-). Групповые сравнения выполняли для исходного SUVR, изменений за 18 месяцев в SUVR, нейродегенерации и когнитивных функциях. Для исследования с использованием вскрытия чувствительность Eт при идентификации субъектов с промежуточной патологией по Braak (B2) сравнивали с чувствительностью неокортикальной VOI, взвешенной по БА-сигнатуре-. Для визуальной оценки накопления создавали средние карты поверхности для субъектов в группе Eт+/БА-сигнатура- и оценки B2 NFT.

[0186] Результаты. У шестидесяти четырех из 390 анализируемых субъектов выявили статус Eт+/БА-сигнатура-: 84% являлись Aβ+, у 100% был диагноз MCI или БА, а 59% являлись носителями APOE E4. Субъекты, положительные в VOI как по Eт, так и по MUBADA, представлены в квадранте 1 (Q1), субъекты, положительные только по Eт, находятся в квадранте 2 (Q2), субъекты с низким Eт и MUBADA находятся в квадранте 3 (Q3), а субъекты с низким Eт и высоким MUBADA — в квадранте 4 (Q4) (ФИГ. 9). Поскольку в Q4 присутствуют только два субъекта, по Q4 анализ не выполняли. В соответствии с гипотезой о том, что статус Eт+/БА-сигнатура- отражает раннюю стадию БА, состояние субъектов со статусом Eт+/БА-сигнатура- ухудшалось значительно быстрее, чем у субъектов со статусом Eт-/БА-сигнатура-, но значительно медленнее, чем у субъектов со статусом Eт+/БА-сигнатура+ по большинству показателей (т. е. по изменению SUVR VOI БА-сигнатуры, VOI Eт, толщине коры головного мозга и MMSE) (ФИГ. 10). Область БА-сигнатуры была селективной для субъектов, поступивших на вскрытие с оценкой B3 (стадия V/VI по Braak) NFT. В исследовании с использованием вскрытия 12/15 субъектов B2 (в том числе 10/11 со стадией IV по Braak) имели статус Eт +/БА-сигнатура- (ФИГ. 11). Карты поверхности показали, что накопление флортауципира в значительной степени присутствовало в областях VOI Eт у субъектов B2.

[0187] Обзор. VOI Eт позволяла идентифицировать субъектов с повышенным уровнем тау-белка в височной области, но не глобальным повышенным уровнем тау-белка (Eт+/БА-сигнатура-), которые являлись в основном амилоид-положительными (Aβ+), носителями APOE E4 и у которых были диагностированы MCI или БА. У субъектов со статусом Eт+/БА-сигнатура- присутствовали более значительное накопление тау-белка, более выраженная атрофия и большее снижение по MMSE за 18 месяцев по сравнению с субъектами со статусом Eт-/БА-сигнатура-. Наконец, VOI Eт позволяла идентифицировать большинство субъектов с промежуточной оценкой NFT в исследовании, подтвержденном результатами вскрытия. В этом исследовании представлена визуализация картины удержания FTP до наступления смерти, которая на групповом уровне согласуется со схемой определения стадии на основе нейрофибриллярных клубков, предложенной Braak. Эти результаты свидетельствуют о том, что VOI Eт может быть достаточно чувствительной для обнаружения субъектов с нарушениями на ранней стадии болезни Альцгеймера.

Примеры вариантов осуществления настоящего описания

[0188] Ниже представлены варианты осуществления, изложенные в настоящем описании.

[0189] 1. Способ лечения пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера, включающий: анализ ПЭТ-томограммы тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0190] 2. Вариант осуществления по 1, в котором средство для лечения болезни Альцгеймера выбрано из донанемаба, N3pG IV или LY3372993, LY3372689, ADUNELM[®], соланезумаба, гантенерумаба и леканемаба.

[0191] 3. Вариант осуществления по любому из 1 или 2, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0192] 4. Вариант осуществления по любому из 1–3, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0193] 5. Вариант осуществления по любому из 1–4, в котором область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0194] 6. Вариант осуществления по любому из 1–5, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0195] 7. Вариант осуществления по любому из 1–6, дополнительно включающий анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0196] 8. Вариант осуществления по любому из 1–7, дополнительно определяющий толщину коры головного мозга.

[0197] 9. Вариант осуществления по любому из 1–8, дополнительно включающий анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0198] 10. Вариант осуществления по любому из 1–9, дополнительно включающий анализ генотипа аллеля эpsilon-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0199] 11. Вариант осуществления по любому из 1–10, дополнительно включающий получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0200] 12. Вариант осуществления по любому из 1–11, в котором у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0201] 13. Вариант осуществления по любому из 1–12, в котором у пациента есть снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на его наличие.

[0202] 14. Способ диагностики наличия или подозрения на наличие болезни Альцгеймера у пациента, включающий: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и диагностику наличия или подозрения на наличие болезни Альцгеймера у пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0203] 15. Вариант осуществления по 14, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0204] 16. Вариант осуществления по любому из 14 или 15, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0205] 17. Вариант осуществления по любому из 14–16, в котором область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0206] 18. Вариант осуществления по любому из 14–17, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0207] 19. Вариант осуществления по любому из 14–18, дополнительно включающий анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0208] 20. Вариант осуществления по любому из 14–19, дополнительно включающий определение толщины коры головного мозга.

[0209] 21. Вариант осуществления по любому из 14–20, дополнительно включающий анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0210] 22. Вариант осуществления по любому из 14–21, дополнительно включающий анализ генотипа аллеля эpsilon-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0211] 23. Вариант осуществления по любому из 14–22, дополнительно включающий введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0212] 24. Вариант осуществления по любому из 14–23, в котором у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0213] 25. Вариант осуществления по любому из 14–24, в котором у пациента есть снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на его наличие.

[0214] 26. Вариант осуществления по любому из 14–25, дополнительно включающий введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0215] 27. Способ идентификации пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера, в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, включающий: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и идентификацию пациента в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0216] 28. Вариант осуществления по 27, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0217] 29. Вариант осуществления по любому из 27 или 28, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0218] 30. Вариант осуществления по любому из 27–29, в котором область головного мозга представляет собой среднюю + верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0219] 31. Вариант осуществления по любому из 27–30, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0220] 32. Вариант осуществления по любому из 27–31, дополнительно включающий анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0221] 33. Вариант осуществления по любому из 27–32, дополнительно включающий определение толщины коры головного мозга.

[0222] 34. Вариант осуществления по любому из 27–33, дополнительно включающий анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0223] 35. Вариант осуществления по любому из 27–34, дополнительно включающий анализ генотипа аллеля эпсилон-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0224] 36. Вариант осуществления по любому из 27–35, в котором у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0225] 37. Вариант осуществления по любому из 27–36, в котором у пациента есть снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на его наличие.

[0226] 38. Вариант осуществления по любому из 27–38, дополнительно включающий введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0227] 39. Способ лечения пациента, имеющего или предположительно имеющего амилоидные бляшки, включающий: анализ изображения тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0228] 40. Вариант осуществления по 39, в котором средство для лечения болезни Альцгеймера выбрано из донанемаба, LY3372689, N3pG IV или LY3372993, ADUHELM®, соланезумаба, гантенерумаба и леканемаба.

[0229] 41. Вариант осуществления по любому из 39 или 40, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0230] 42. Вариант осуществления по любому из 39–41, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0231] 43. Вариант осуществления по любому из 39–42, в котором область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0232] 44. Вариант осуществления по любому из 39–43, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0233] 45. Вариант осуществления по любому из 39–44, дополнительно включающий анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0234] 46. Вариант осуществления по любому из 39–45, дополнительно определяющий толщину коры головного мозга.

[0235] 47. Вариант осуществления по любому из 39–46, дополнительно включающий анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0236] 48. Вариант осуществления по любому из 39–47, дополнительно включающий анализ генотипа аллеля эpsilon-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0237] 49. Вариант осуществления по любому из 39–48, в котором у пациента есть снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на его наличие.

[0238] 50. Вариант осуществления по любому из 39–49, дополнительно включающий получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для

определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0239] 51. Способ диагностики наличия или подозрения на наличие амилоидных бляшек у пациента, включающий: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и диагностику наличия или подозрения на наличие амилоидных бляшек у пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0240] 52. Вариант осуществления по 51, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0241] 53. Вариант осуществления по 51 или 52, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0242] 54. Вариант осуществления по любому из 51–53, в котором область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0243] 55. Вариант осуществления по любому из 51–54, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0244] 56. Вариант осуществления по любому из 51–55, дополнительно включающий анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0245] 57. Вариант осуществления по любому из 51–56, дополнительно включающий определение толщины коры головного мозга.

[0246] 58. Вариант осуществления по любому из 51–57, дополнительно включающий анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0247] 59. Вариант осуществления по любому из 51–58, дополнительно включающий анализ генотипа аллеля эпсилон-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0248] 60. Вариант осуществления по любому из 51–59, дополнительно включающий введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0249] 61. Вариант осуществления по любому из 51–60, в котором у пациента есть снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на его наличие.

[0250] 62. Вариант осуществления по любому из 51–60, дополнительно включающий получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0251] 63. Способ идентификации пациента, имеющего или предположительно имеющего амилоидные бляшки, в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, включающий: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и идентификацию пациента в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0252] 64. Вариант осуществления по 63, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0253] 65. Вариант осуществления по любому из 63 или 64, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0254] 66. Вариант осуществления по любому из 63 или 64, в котором область головного мозга представляет собой среднюю + верхнюю височную область головного

мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0255] 67. Вариант осуществления по любому из 63–66, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0256] 68. Вариант осуществления по любому из 63–67, дополнительно включающий анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0257] 69. Вариант осуществления по любому из 63–68, дополнительно включающий определение толщины коры головного мозга.

[0258] 70. Вариант осуществления по любому из 63–69, дополнительно включающий анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0259] 71. Вариант осуществления по любому из 63–70, дополнительно включающий анализ генотипа аллеля эпсилон-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0260] 72. Вариант осуществления по любому из 63–71, в котором у пациента есть снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на его наличие.

[0261] 73. Вариант осуществления по любому из 63–72, дополнительно включающий получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0262] 74. Способ идентификации снижения когнитивных функций у пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера, включающий: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и идентификацию у пациента наличия снижения когнитивных функций, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0263] 75. Вариант осуществления по 74, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0264] 76. Вариант осуществления по любому из 74 или 75, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0265] 77. Вариант осуществления по любому из 74–76, в котором область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0266] 78. Вариант осуществления по любому из 74–77, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0267] 79. Вариант осуществления по любому из 74–78, дополнительно включающий анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

[0268] 80. Вариант осуществления по любому из 74–79, дополнительно включающий определение толщины коры головного мозга.

[0269] 81. Вариант осуществления по любому из 74–80, дополнительно включающий анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

[0270] 82. Вариант осуществления по любому из 74–81, дополнительно включающий анализ генотипа аллеля эpsilon-4 аполипопротеина E (APOE E4).

[0271] 83. Вариант осуществления по любому из 74–82, в котором у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0272] 84. Вариант осуществления по любому из 74–83, дополнительно включающий получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0273] 85. Способ идентификации того, отвечает ли пациент, получающий средство для лечения болезни Альцгеймера, на средство для лечения болезни Альцгеймера, включающий: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка; введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера; анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера и идентификацию пациента как отвечающего на средство для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка до введения средства для лечения болезни Альцгеймера изменяется на основании определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0274] 86. Вариант осуществления по 85, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера составляет менее 1,45.

[0275] 87. Вариант осуществления по любому из 85 или 86, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера составляет менее 1,35.

[0276] 88. Вариант осуществления по любому из 85–87, в котором область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера составляет менее 1,35.

[0277] 89. Вариант осуществления по любому из 85–88, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера составляет менее 1,10.

[0278] 90. Вариант осуществления по любому из 85–89, в котором у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0279] 91. Вариант осуществления по любому из 85–90, в котором у пациента есть снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на его наличие.

[0280] 92. Способ определения нагрузки тау-белком у пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера, включающий: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и идентификацию пациента как имеющего нагрузку тау-белком, если SUVR ПЭТ тау-белка превышает 1,15.

[0281] 93. Вариант осуществления по 92, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет более 1,40.

[0282] 94. Вариант осуществления по любому из 92 или 93, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет более 1,30.

[0283] 95. Вариант осуществления по любому из 92–94, в котором область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет более 1,30.

[0284] 96. Вариант осуществления по любому из 92–95, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет более 1,15.

[0285] 97. Вариант осуществления по любому из 92–96, в котором у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0286] 98. Вариант осуществления по любому из 92–97, в котором у пациента есть снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на его наличие.

[0287] 99. Вариант осуществления по любому из 92–98, дополнительно включающий введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0288] 100. Способ определения того, является ли пациент кандидатом на включение в клиническое испытание в отношении болезни Альцгеймера, включающий:

анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения регионального SUVR ПЭТ тау-белка и идентификацию пациента в качестве кандидата на включение, если SUVR ПЭТ тау-белка превышает 1,15.

[0289] 101. Вариант осуществления по 100, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет более 1,40.

[0290] 102. Вариант осуществления по любому из 100 или 101, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет более 1,30.

[0291] 103. Вариант осуществления по любому из 100–102, в котором область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет более 1,30.

[0292] 104. Вариант осуществления по любому из 100–103, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет более 1,15.

[0293] 105. Вариант осуществления по любому из 100–104, в котором у пациента есть амилоидные бляшки или подозрение на их наличие.

[0294] 106. Вариант осуществления по любому из 100–105, в котором у пациента есть снижение когнитивных функций, связанное с болезнью Альцгеймера, или подозрение на его наличие.

[0295] 107. Вариант осуществления по любому из 100–106, дополнительно включающий введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера.

[0296] 100. Вариант осуществления по любому из 100–107, дополнительно включающий анализ пациента на наличие легкого когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, бета-амилоида, генотипа APOE E4 и их комбинаций.

[0297] 101. Вариант осуществления по любому из 100–108, дополнительно включающий определение тау-белка в образце плазмы, спинномозговой жидкости и их комбинациях у пациента.

[0298] 110. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, который был идентифицирован как амилоид-положительный, включающий введение средства для лечения болезни Альцгеймера, причем пациент идентифицирован как амилоид-положительный на основании ПЭТ-томограммы тау-белка.

[0299] 111. Вариант осуществления по 110, дополнительно включающий идентификацию пациента как подверженного риску снижения когнитивных функций с помощью ПЭТ-томограммы тау-белка.

[0300] 112. Вариант осуществления по 110 или 111, в котором средство для лечения болезни Альцгеймера выбрано из донанемаба, ADUHELM®, соланезумаба и леканемаба.

[0301] 113. Вариант осуществления по любому из 110–112, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0302] 114. Вариант осуществления по любому из 110–113, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0303] 115. Вариант осуществления по любому из 110–114, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0304] 116. Вариант осуществления по любому из 110–115, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0305] 117. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, который был идентифицирован как подверженный риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, включающий введение средства для лечения

болезни Альцгеймера, причем пациент идентифицирован как подверженный риску с помощью ПЭТ-томограммы тау-белка.

[0306] 118. Вариант осуществления по 117, дополнительно включающий идентификацию пациента как амилоид-положительного на основании ПЭТ-томограммы тау-белка.

[0307] 119. Вариант осуществления по 117 или 118, в котором средство для лечения болезни Альцгеймера выбрано из донанемаба, LY3372689, N3pG IV или LY3372993, ADUHELM®, соланезумаба, гантенерумаба и леканемаба.

[0308] 120. Вариант осуществления по любому из 117–119, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0309] 121. Вариант осуществления по любому из 117–120, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0310] 122. Вариант осуществления по любому из 117–121, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0311] 123. Вариант осуществления по любому из 117–122, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0312] 124. Способ определения подверженности пациента риску снижения когнитивных функций, включающий получение ПЭТ-томограммы тау-белка, причем подверженность пациента риску определяют на основании уровня SUVR в определенной области головного мозга и/или на определенном уровне.

[0313] 125. Вариант осуществления по 124, дополнительно включающий определение того, является ли пациент амилоид-положительным, на основании ПЭТ-томограммы тау-белка.

[0314] 126. Вариант осуществления по 124 или 125, дополнительно включающий введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера, причем средство для лечения выбрано из донанемаба, LY3372689, N3pG IV или LY3372993, ADUHELM®, соланезумаба, гантенерумаба и леканемаба.

[0315] 127. Вариант осуществления по любому из 124–126, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0316] 128. Вариант осуществления по любому из 124–127, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0317] 129. Вариант осуществления по любому из 124–128, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0318] 130. Вариант осуществления по любому из 124–129, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0319] 131. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, включающий идентификацию пациента как амилоид-положительного на основании ПЭТ-томограммы тау-белка и введение средства для лечения пациенту, если показатели ПЭТ-томограммы тау-белка превышают пороговое значение.

[0320] 132. Вариант осуществления по 131, дополнительно включающий идентификацию подверженности пациента риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, на основании ПЭТ-томограммы тау-белка.

[0321] 133. Вариант осуществления по любому из 131–132, в котором средство для лечения выбрано из донанемаба, LY3372689, N3pG IV или LY3372993, ADUHELM®, соланезумаба, гантенерумаба и леканемаба.

[0322] 134. Вариант осуществления по любому из 131–133, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют нижнюю височную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка, равное 1,45.

[0323] 135. Вариант осуществления по любому из 131–134, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную височную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0324] 136. Вариант осуществления по любому из 131–135, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0325] 137. Вариант осуществления по любому из 131–136, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную теменную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0326] 138. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, включающий идентификацию подверженности пациента риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, на основании ПЭТ-томограммы тау-белка; и введение средства для лечения пациенту, если показатели ПЭТ-томограммы тау-белка превышают пороговое значение.

[0327] 139. Вариант осуществления по 138, дополнительно включающий идентификацию пациента как амилоид-положительного на основании ПЭТ-томограммы тау-белка.

[0328] 140. Вариант осуществления по любому из 138–139, в котором средство для лечения выбрано из донанемаба, LY3372689, N3pG IV или LY3372993, ADUHELM®, соланезумаба, гантенерумаба и леканемаба.

[0329] 141. Вариант осуществления по любому из 138–140, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют нижнюю височную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка, равное 1,45.

[0330] 142. Вариант осуществления по любому из 138–141, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную височную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0331] 143. Вариант осуществления по любому из 138–142, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0332] 144. Вариант осуществления по любому из 138–143, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную теменную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0333] 145. Способ определения того, что пациент является амилоид-положительным, включающий получение ПЭТ-томограммы тау-белка, причем положительность пациента по амилоиду определяют, если показатели ПЭТ-томограммы тау-белка превышают определенное пороговое значение.

[0334] 146. Вариант осуществления по 145, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют нижнюю височную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка, равное 1,45.

[0335] 147. Вариант осуществления по любому из 145–146, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную височную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0336] 148. Вариант осуществления по любому из 145–147, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют среднюю и верхнюю височную

область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0337] 149. Вариант осуществления по любому из 145–148, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную теменную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0338] 150. Вариант осуществления по любому из 145–149, дополнительно включающий определение подверженности пациента риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, на основании того, что показатели ПЭТ-томограммы тау-белка превышают пороговое значение.

[0339] 151. Способ определения подверженности пациента риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, включающий получение ПЭТ-томограммы тау-белка, причем подверженность пациента риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, определяют, если показатели ПЭТ-томограммы тау-белка превышают определенное пороговое значение.

[0340] 152. Вариант осуществления по 151, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют нижнюю височную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка, равное 1,45.

[0341] 153. Вариант осуществления по любому из 151–152, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную височную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0342] 154. Вариант осуществления по любому из 151–153, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0343] 155. Вариант осуществления по любому из 151–154, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную теменную область

головного мозга, а порог представляет собой SUVR ПЭТ тау-белка в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0344] 156. Вариант осуществления по любому из 151–155, дополнительно включающий определение того, что пациент является амилоид-положительным, причем пациента идентифицируют как амилоид-положительного, если показатели ПЭТ-томограммы тау-белка превышают определенное пороговое значение.

[0345] 157. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, идентифицированного как амилоид-положительный, включающий введение средства для лечения болезни Альцгеймера, причем пациента идентифицируют как амилоид-положительного на основании ПЭТ-томограммы тау-белка.

[0346] Вариант осуществления по 157, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют нижнюю височную область головного мозга, и ПЭТ-томограмма тау-белка позволяет идентифицировать пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0347] 159. Вариант осуществления по любому из 157–158, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную височную область головного мозга, и ПЭТ-томограмма тау-белка позволяет идентифицировать пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0348] 160. Вариант осуществления по любому из 157–159, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют среднюю и верхнюю височную область головного мозга, и ПЭТ-томограмма тау-белка позволяет идентифицировать пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0349] 161. Вариант осуществления по любому из 157–160, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную теменную область головного мозга, и ПЭТ-томограмма тау-белка позволяет идентифицировать пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0350] 162. Вариант осуществления по любому из 157–161, дополнительно в котором средство для лечения болезни Альцгеймера выбрано из донанемаба,

LY3372689, N3pG IV или LY3372993, ADUHELM®, соланезумаба, гантенерумаба и леканемаба.

[0351] 163. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, идентифицированного как подверженный риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, включающий введение средства для лечения болезни Альцгеймера, причем пациент идентифицирован как подверженный риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, на основании ПЭТ-томограммы тау-белка.

[0352] 164. Вариант осуществления по 163, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют нижнюю височную область головного мозга, и ПЭТ-томограмма тау-белка позволяет идентифицировать пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0353] 165. Вариант осуществления по любому из 163–164, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную височную область головного мозга, и ПЭТ-томограмма тау-белка позволяет идентифицировать пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0354] 166. Вариант осуществления по любому из 163–165, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют среднюю и верхнюю височную область головного мозга, и ПЭТ-томограмма тау-белка позволяет идентифицировать пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0355] 167. Вариант осуществления по любому из 163–166, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную теменную область головного мозга, и ПЭТ-томограмма тау-белка позволяет идентифицировать пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0356] 168. Вариант осуществления по любому из 163–167, дополнительно включающий определение того, что пациент является амилоид-положительным, причем пациента идентифицируют как амилоид-положительного, если показатели ПЭТ-томограммы тау-белка превышают определенное пороговое значение.

[0357] 169. Вариант осуществления по любому из 163–168, дополнительно в котором средство для лечения болезни Альцгеймера выбрано из донанемаба, LY3372689, N3pG IV или LY3372993, ADUHELM®, соланезумаба, гантенерумаба и леканемаба.

[0358] 170. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, идентифицированного как амилоид-положительный и идентифицированного как подверженный риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, включающий введение средства для лечения болезни Альцгеймера, причем пациент идентифицирован как амилоид-положительный и идентифицирован как подверженный риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, на основании ПЭТ-томограммы тау-белка.

[0359] 171. Вариант осуществления по 170, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют нижнюю височную область головного мозга, и ПЭТ-томограмма тау-белка позволяет идентифицировать пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка составляет 1,45.

[0360] 172. Вариант осуществления по любому из 170–171, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную височную область головного мозга, и ПЭТ-томограмма тау-белка позволяет идентифицировать пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0361] 173. Вариант осуществления по любому из 170–172, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют среднюю и верхнюю височную область головного мозга, и ПЭТ-томограмма тау-белка позволяет идентифицировать пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

[0362] 174. Вариант осуществления по любому из 170–173, в котором посредством ПЭТ-томограммы тау-белка исследуют латеральную теменную область головного мозга, и ПЭТ-томограмма тау-белка позволяет идентифицировать пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

[0363] 175. По любому из 170–174, дополнительно в котором средство для лечения болезни Альцгеймера выбрано из донанемаба, LY3372689, N3pG IV или LY3372993, ADUHELM®, соланезумаба, гантенерумаба и леканемаба.

[0364] 176. Вариант осуществления по любому из 157–162, в котором пациента дополнительно идентифицируют как подверженного риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, на основании ПЭТ-томограммы тау-белка.

[0365] В свете вышеизложенного будет очевидно, что достигнуты преимущества настоящего описания, а также получены другие благоприятные результаты. Поскольку в вышеописанные способы можно вносить различные изменения без отступления от объема настоящего описания, предполагается, что все сведения, содержащиеся в приведенном выше описании и показанные в прилагаемых графических материалах, следует интерпретировать как иллюстративные, а не ограничивающие.

[0366] При представлении элементов настоящего описания или различных его версий, варианта (-ов) осуществления или аспектов формы единственного и множественного числа и слово «упомянутый» предназначены для обозначения того, что существует один или более элементов. Термины «содержащий», «включающий» и «имеющий» предназначены для указания включения и означают, что помимо перечисленных элементов могут существовать дополнительные элементы.

Формула изобретения

1. Способ идентификации пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера, в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, включающий: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения соотношения стандартизованных значений накопления (SUVR) ПЭТ тау-белка; и идентификацию пациента в качестве пациента-кандидата на получение средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.
2. Способ по п. 1, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга.
3. Способ по п. 1 или 2, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.
4. Способ по любому из пп. 1–3, в котором область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.
5. Способ по любому из пп. 1–4, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.
6. Способ по любому из пп. 1–5, в котором область головного мозга представляет собой двустороннюю область энторинальной коры головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.

7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором область головного мозга представляет собой область веретеновидной извилины головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.
8. Способ по любому из пп. 1–7, в котором область головного мозга представляет собой область парагиппокампальной извилины головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.
9. Способ по любому из пп. 1–8, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет примерно 1,45.
10. Способ по любому из пп. 1–9, дополнительно включающий анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.
11. Способ по любому из пп. 1–10, дополнительно включающий определение толщины коры головного мозга.
12. Способ по любому из пп. 1–11, дополнительно включающий анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.
13. Способ по любому из пп. 1–12, дополнительно включающий анализ генотипа аллеля эpsilon-4 аполипопротеина E (*APOE ϵ 4*).
14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором у пациента определяют наличие амилоидных бляшек и/или подверженность риску развития амилоидных бляшек на основании SUVR ПЭТ тау-белка.
15. Способ по любому из пп. 1–14, в котором пациента идентифицируют как подверженного риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, на основании SUVR ПЭТ тау-белка.

16. Способ по любому из пп. 1–15, дополнительно включающий введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера.

17. Способ лечения пациента, имеющего или предположительно имеющего болезнь Альцгеймера, включающий: анализ ПЭТ-томограммы тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.

18. Способ лечения пациента, идентифицированного как имеющего или определенного как имеющего амилоидные бляшки, включающий: анализ изображения тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.

19. Способ по любому из пп. 16–18, в котором средство для лечения болезни Альцгеймера представляет собой донанемаб, LY3372689, N3pG IV или LY3372993, ADUNELM[®], соланезумаб, гантенерумаб или леканемаб.

20. Способ по любому из пп. 16–18, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.

21. Способ по любому из пп. 16–20, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

22. Способ по любому из пп. 16–21, в котором область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

23. Способ по любому из пп. 16–22, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

24. Способ по любому из пп. 16–23, в котором область головного мозга представляет собой двустороннюю область энторинальной коры головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.

25. Способ по любому из пп. 16–24, в котором область головного мозга представляет собой область веретеновидной извилины головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.

26. Способ по любому из пп. 16–25, в котором область головного мозга представляет собой область парагиппокампальной извилины головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.

27. Способ по любому из пп. 16–26, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет примерно 1,45.

28. Способ по любому из пп. 16–27, дополнительно включающий анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

29. Способ по любому из пп. 16–28, дополнительно определяющий толщину коры головного мозга.

30. Способ по любому из пп. 16–29, дополнительно включающий анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.

31. Способ по любому из пп. 16–30, дополнительно включающий анализ генотипа аллеля эpsilon-4 аполипопротеина E (*APOE ϵ 4*).

32. Способ по любому из пп. 17–31, дополнительно включающий получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

33. Способ по любому из пп. 17 или 19–32, дополнительно включающий идентификацию пациента как имеющего амилоидные бляшки и/или подверженного риску развития амилоидных бляшек на основании SUVR ПЭТ тау-белка.

34. Способ по любому из пп. 17 или 19–33, дополнительно включающий идентификацию пациента как подверженного риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, на основании SUVR ПЭТ тау-белка.

35. Способ по любому из пп. 17–32, в котором пациента дополнительно идентифицируют как подверженного высокому риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера.

36. Способ по любому из пп. 16–32 или 35, дополнительно включающий получение позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента и анализ ПЭТ-томограммы тау-белка для определения SUVR ПЭТ тау-белка после введения средства для лечения болезни Альцгеймера.

37. Способ диагностики наличия или подозрения на наличие болезни Альцгеймера у пациента, включающий: анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) тау-белка в области головного мозга пациента для определения SUVR ПЭТ тау-белка и диагностику наличия или подозрения на наличие болезни Альцгеймера у пациента, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.

38. Способ по п. 37, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга.

39. Способ по п. 37 или 38, в котором область головного мозга представляет собой латеральную височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

40. Способ по любому из пп. 37–39, в котором область головного мозга представляет собой среднюю и верхнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,35 до примерно 1,45.

41. Способ по любому из пп. 37–40, в котором область головного мозга представляет собой латеральную теменную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.

42. Способ по любому из пп. 37–41, в котором область головного мозга представляет собой двустороннюю область энторинальной коры головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.

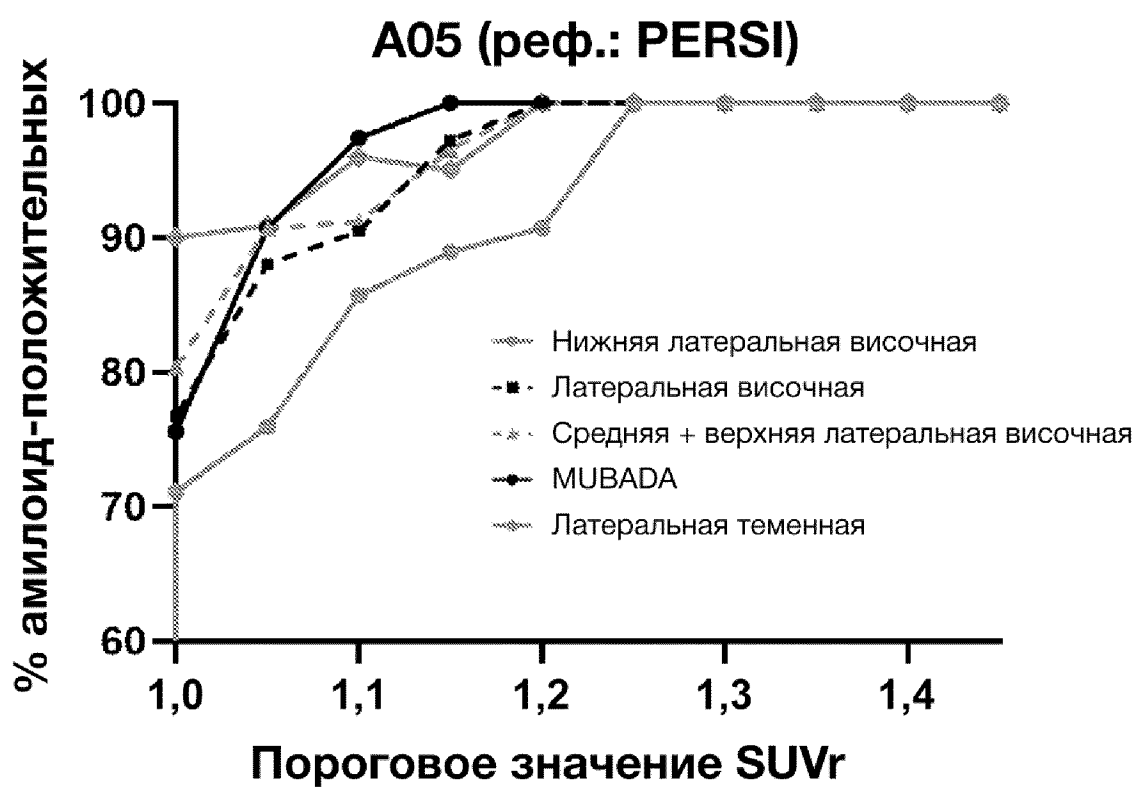
43. Способ по любому из пп. 37–42, в котором область головного мозга представляет собой область веретеновидной извилины головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.

44. Способ по любому из пп. 37–43, в котором область головного мозга представляет собой область парагиппокампальной извилины головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,05 до примерно 1,45.

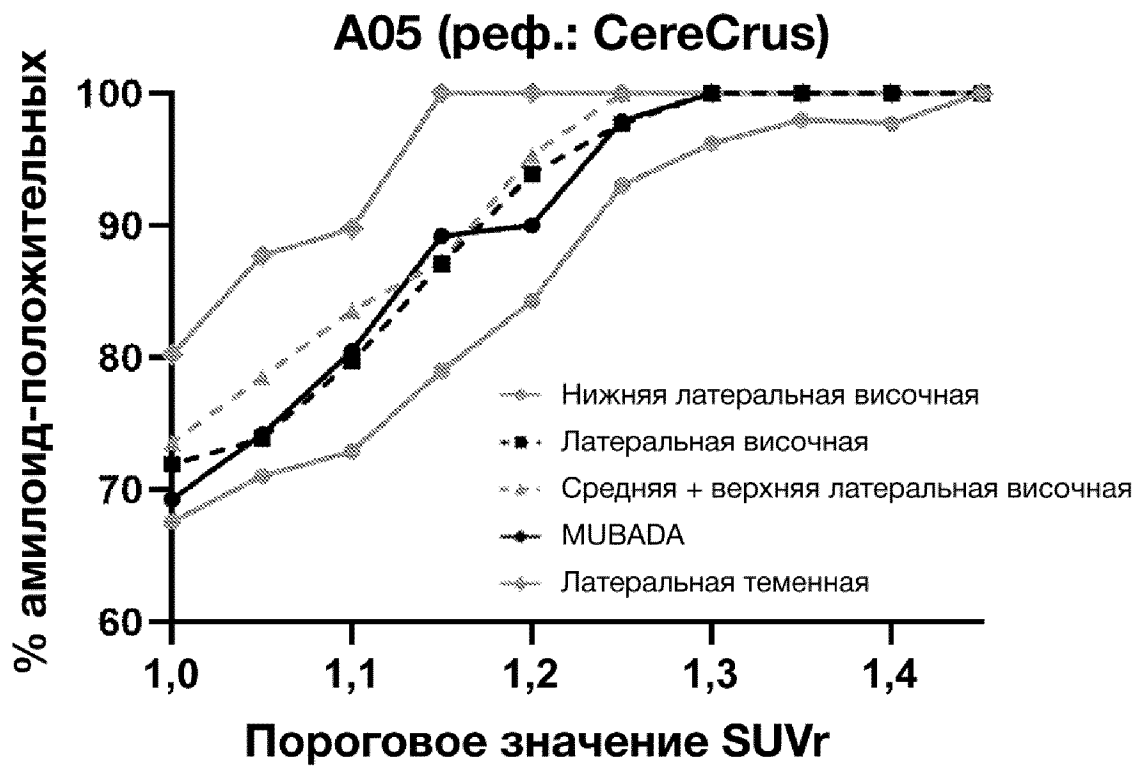
45. Способ по любому из пп. 37–44, в котором область головного мозга представляет собой нижнюю височную область головного мозга, а SUVR ПЭТ тау-белка составляет примерно 1,45.

46. Способ по любому из пп. 37–45, дополнительно включающий анализ позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ) амилоида для определения статуса по амилоиду.

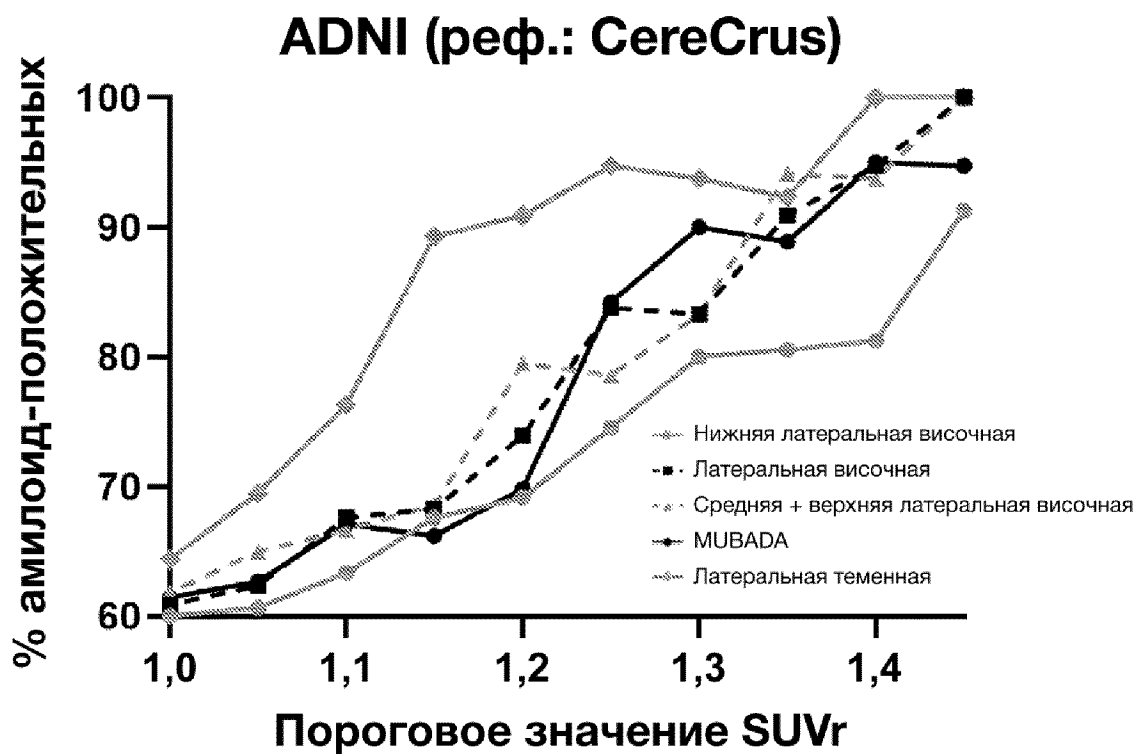
47. Способ по любому из пп. 37–46, дополнительно включающий определение толщины коры головного мозга.
48. Способ по любому из пп. 37–47, дополнительно включающий анализ спинномозговой жидкости на содержание β -амилоида.
49. Способ по любому из пп. 37–48, дополнительно включающий анализ генотипа аллеля эписилон-4 апополипротеина E (APOE $\epsilon 4$).
50. Способ по любому из пп. 37–49, дополнительно включающий введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера, если SUVR ПЭТ тау-белка находится в диапазоне от примерно 1,10 до примерно 1,45.
51. Способ по любому из пп. 37–50, в котором у пациента определяют наличие амилоидных бляшек и/или подверженность риску развития амилоидных бляшек на основании SUVR ПЭТ тау-белка.
52. Способ по любому из пп. 37–51, в котором пациента идентифицируют как подверженного риску снижения когнитивных функций, связанного с болезнью Альцгеймера, на основании SUVR ПЭТ тау-белка.
53. Способ по любому из пп. 37–52, дополнительно включающий введение пациенту средства для лечения болезни Альцгеймера.



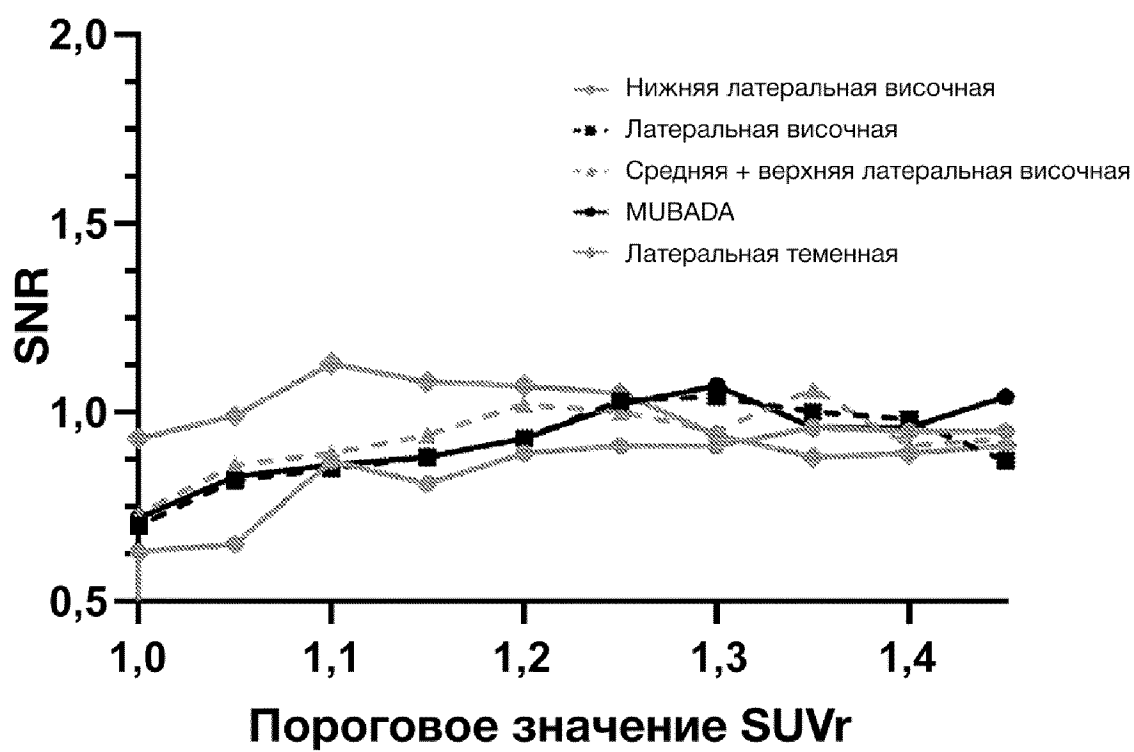
ФИГ. 1

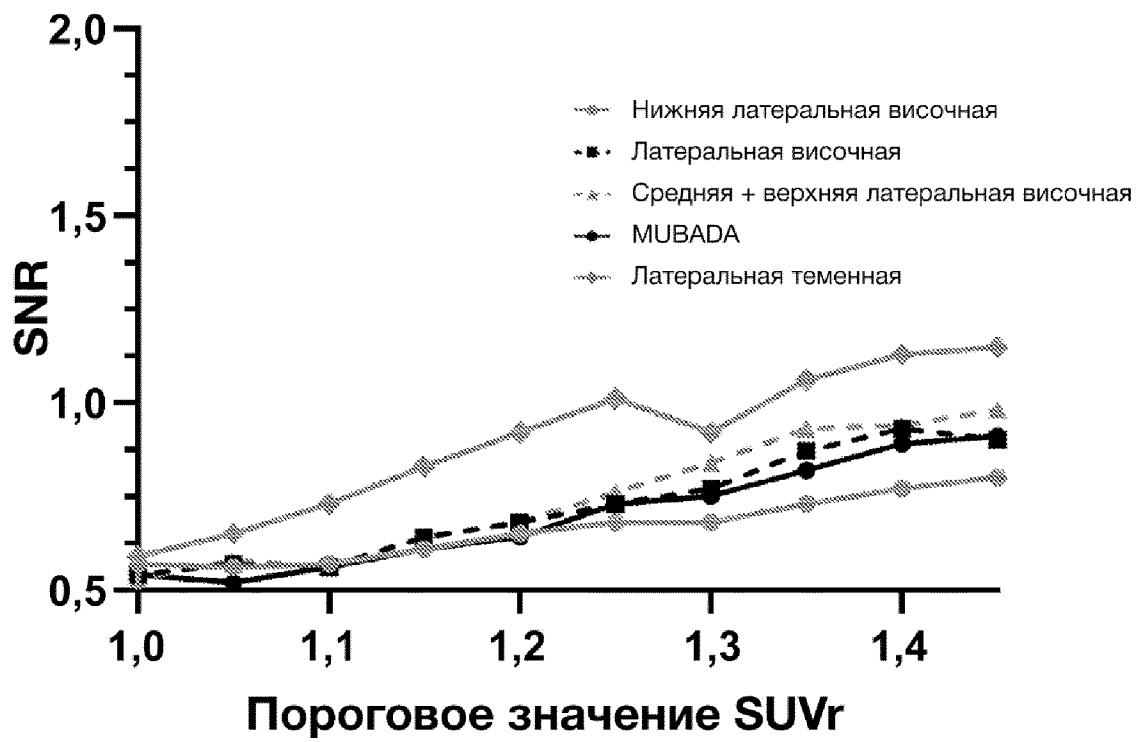


ФИГ. 2

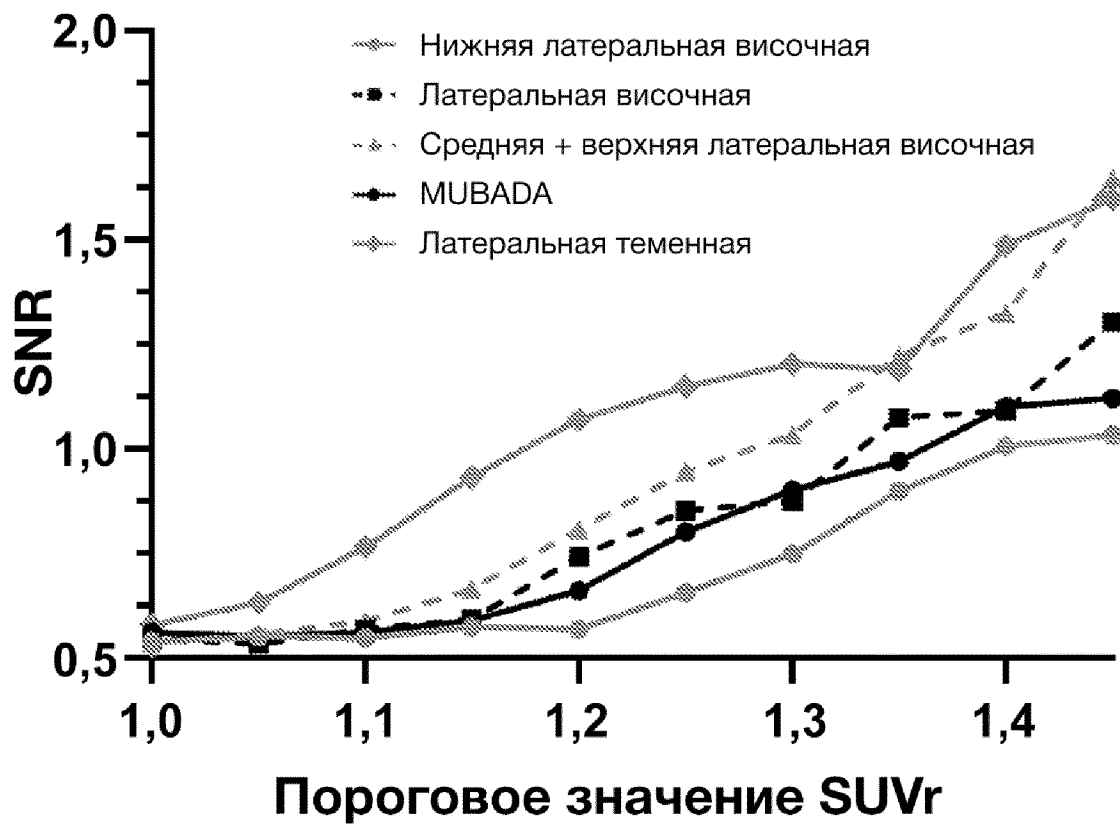


ФИГ. 3

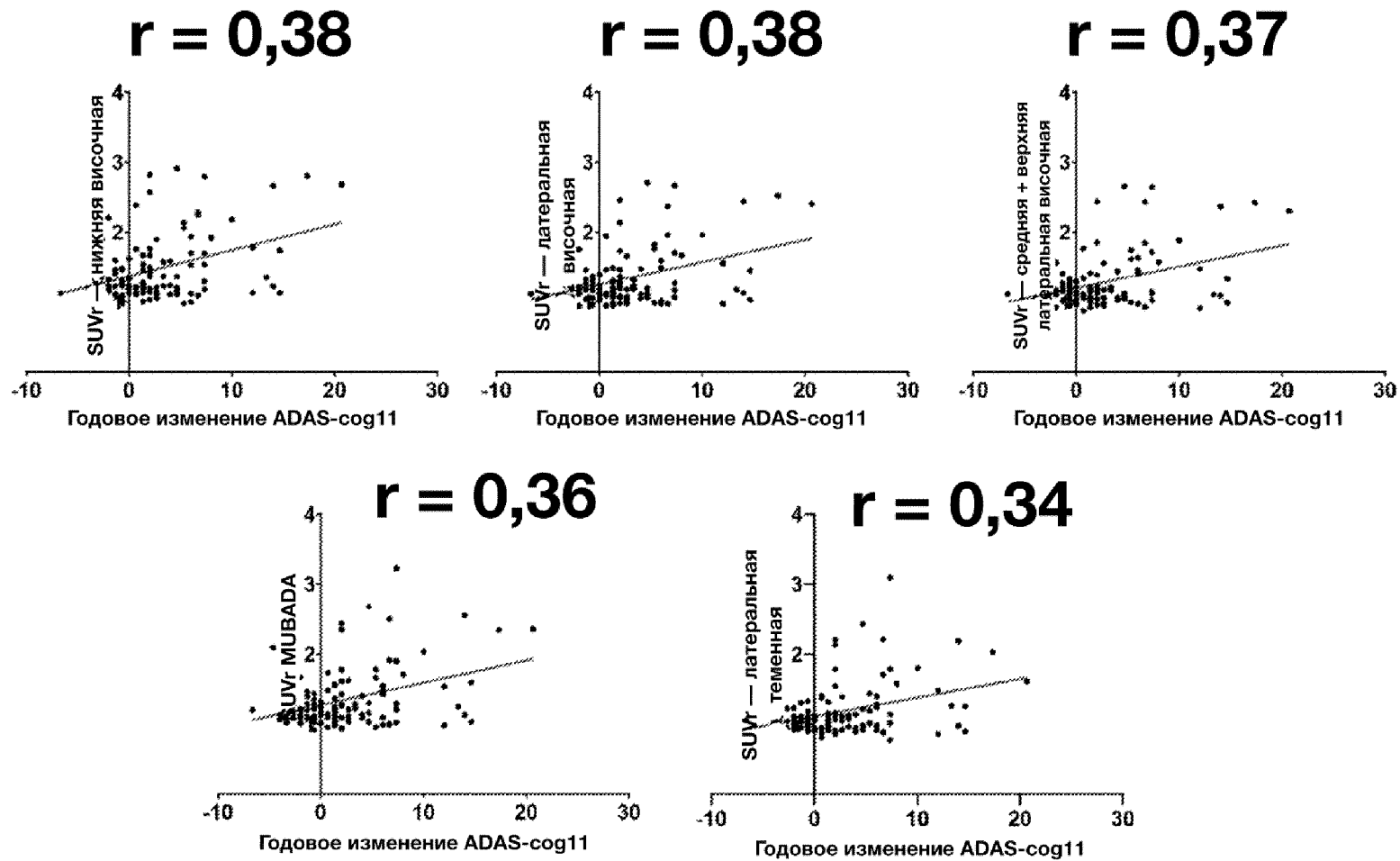
A05 (реф.: PERSI)**ФИГ. 4**

A05 (реф.: CereCrus)**ФИГ. 5**

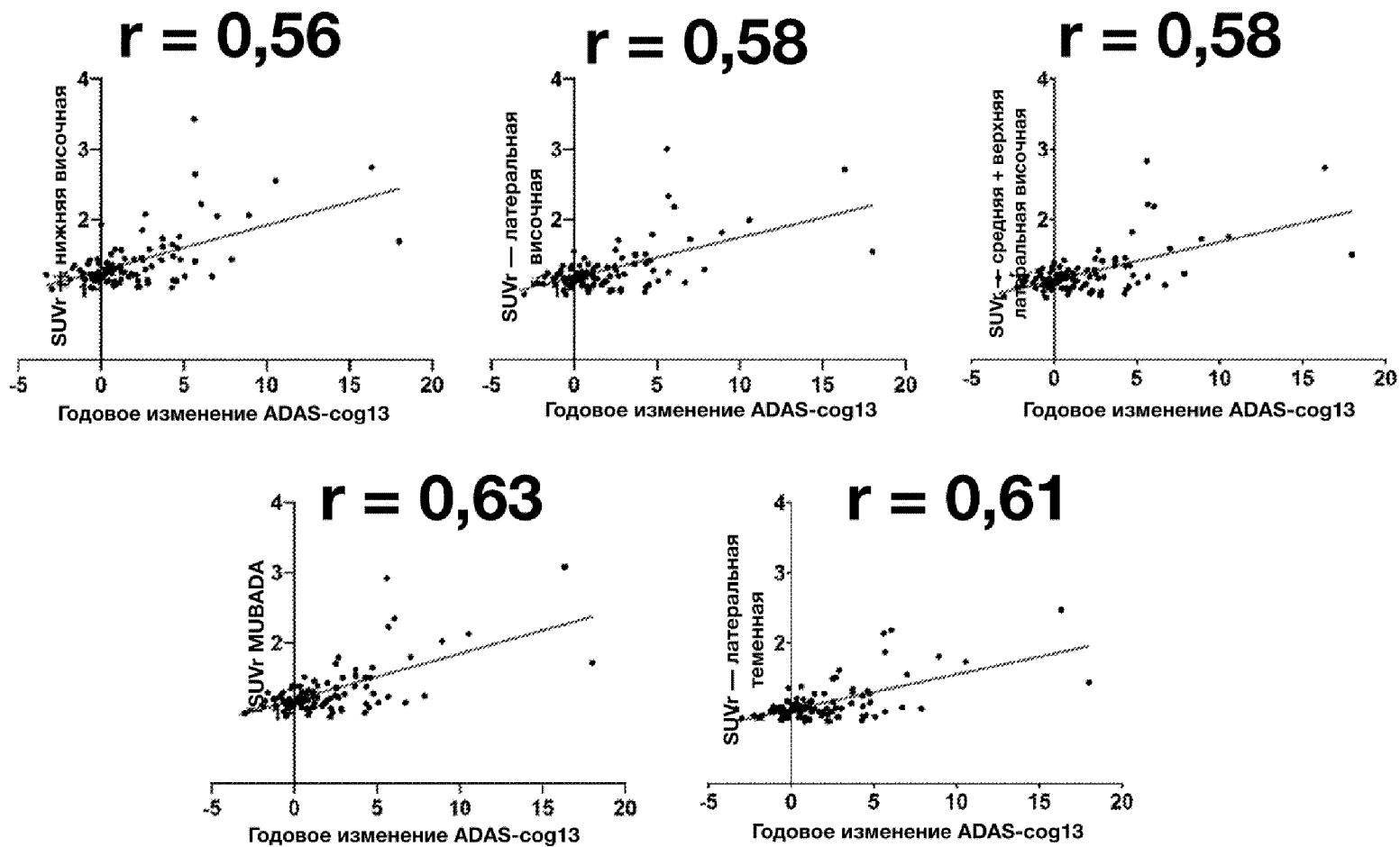
ADNI (реф.: CereCrus)



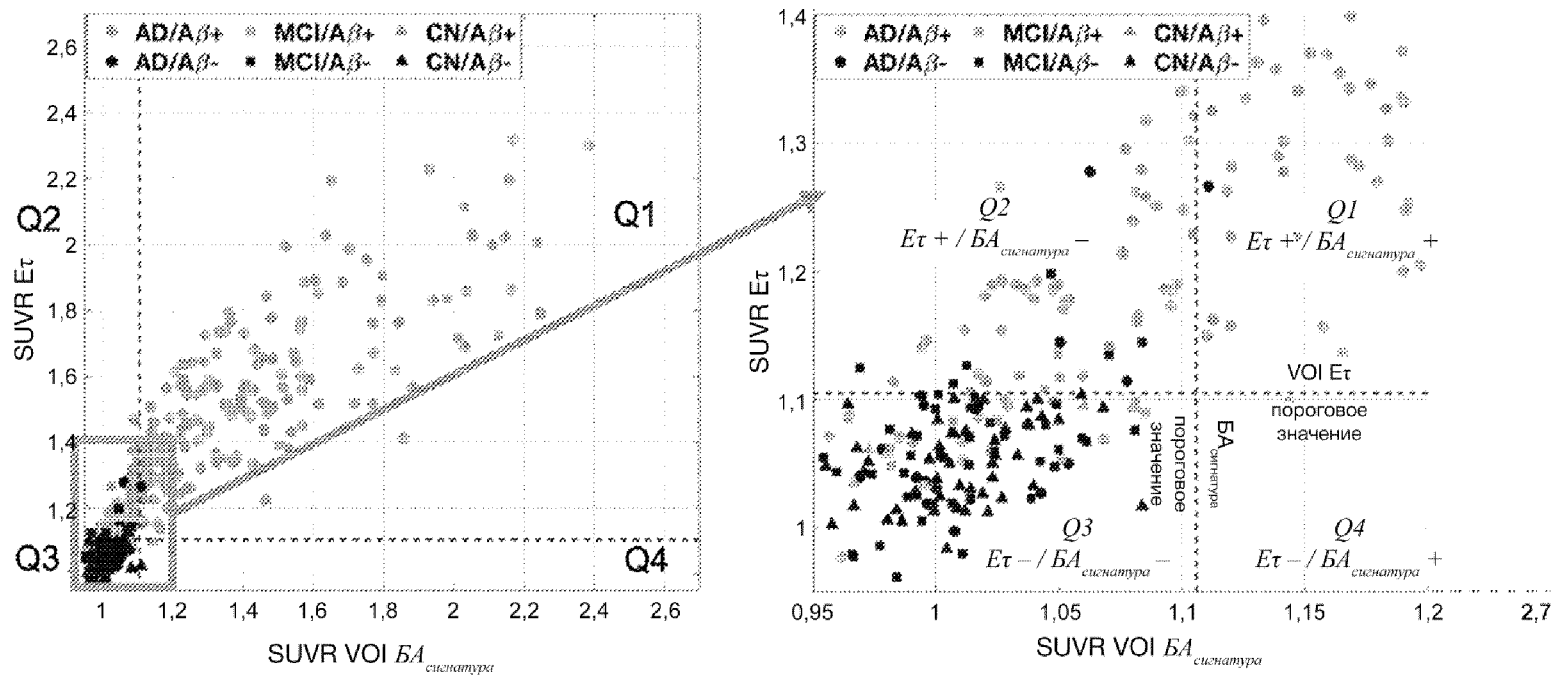
ФИГ. 6



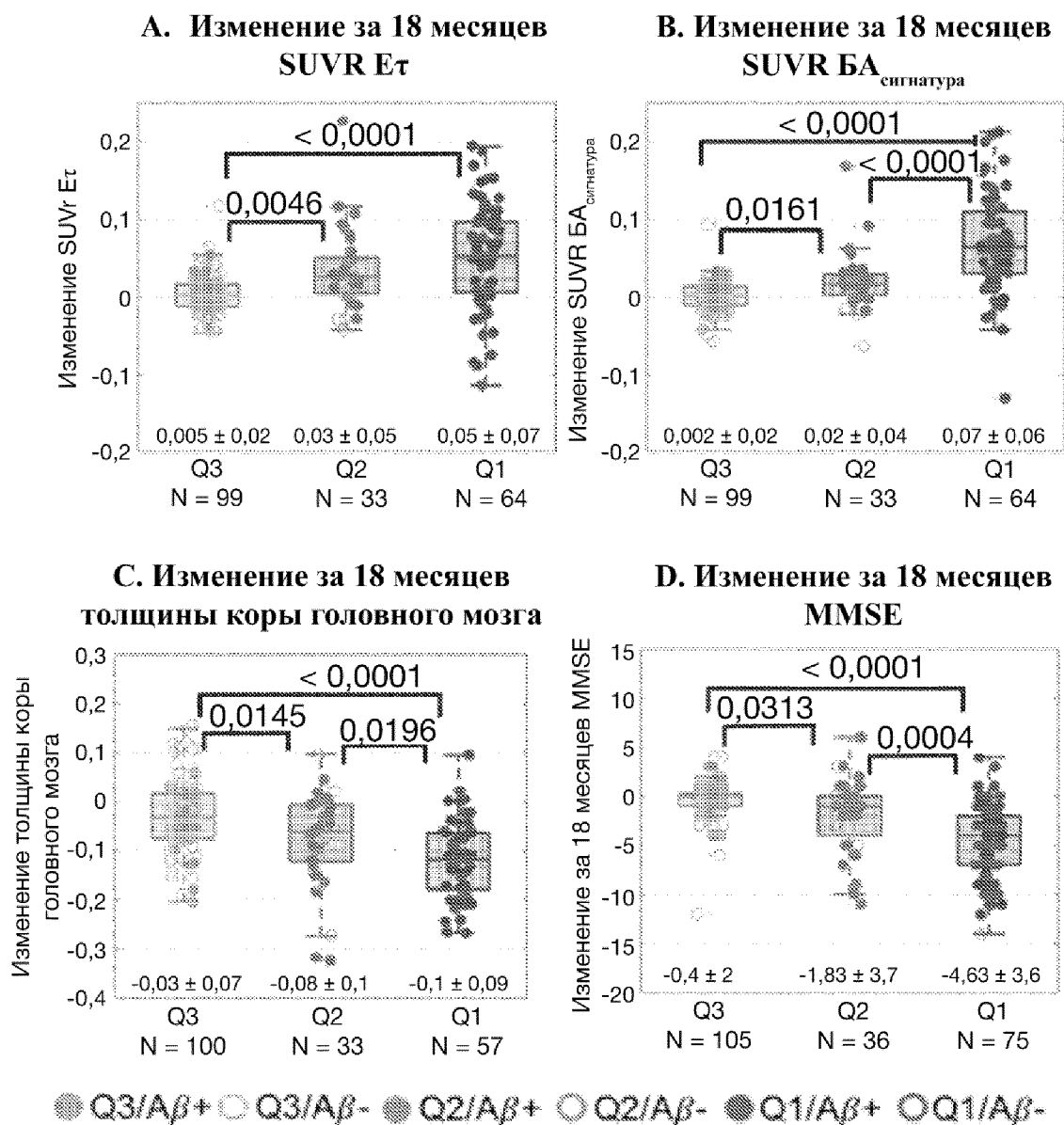
ФИГ. 7



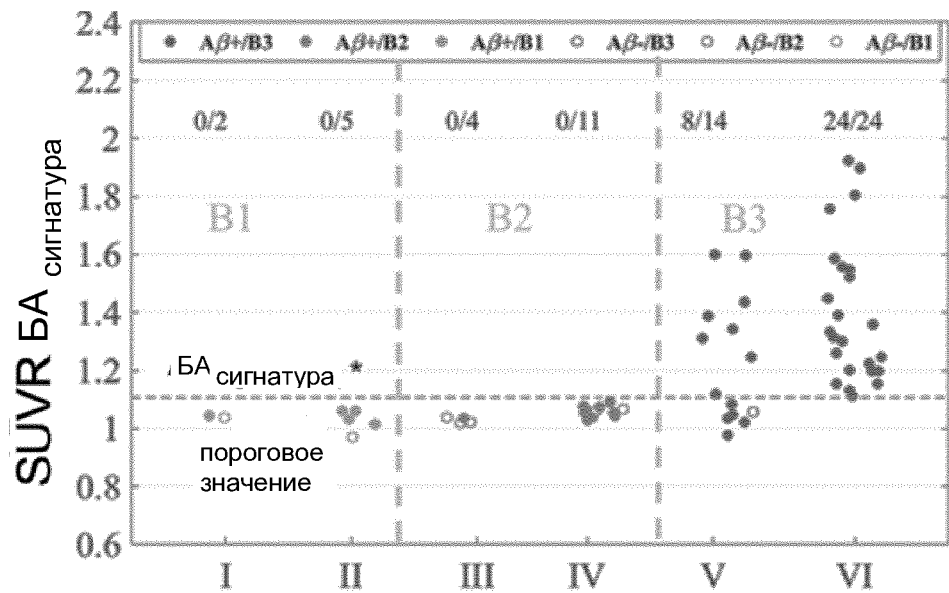
ФИГ. 8



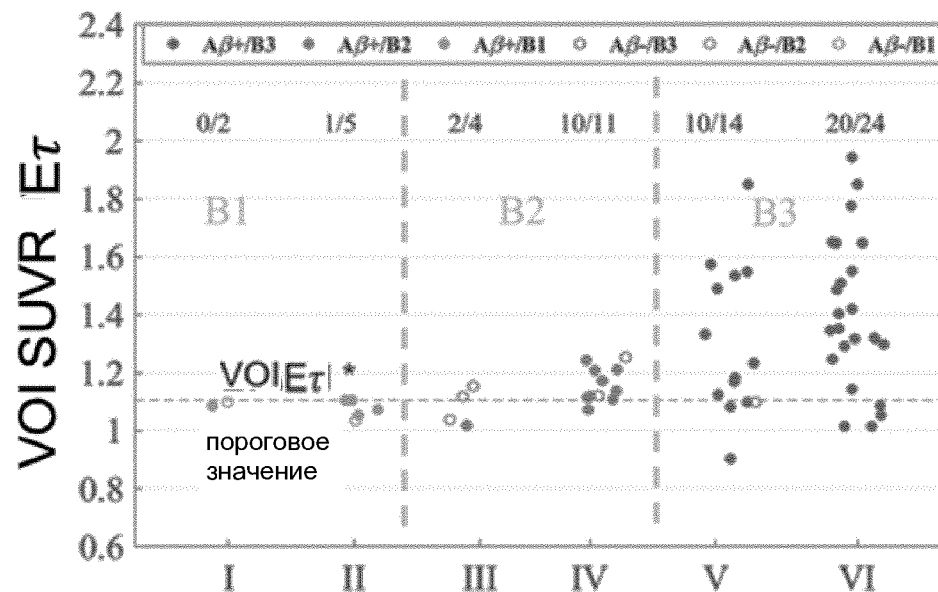
ФИГ. 9



ФИГ. 10



Максимальная стадия по Braak: оба полушария



Максимальная стадия по Braak: оба полушария

11/11

ФИГ. 11