

## Determinants of atrophy and hypometabolism in dementia with Lewy bodies

*Annegret Habich, Karolinska Institutet, NVS*

Trots att Lewykroppsdemens (DLB) är den näst vanligaste formen av neurodegenerativ demens är forskningen på DLB bristfällig. DLB orsakas av så kallade Lewykroppar, som består av felvikta proteinansamlingar av alfa-synuklein i hjärnans nervceller. För närvarande finns ingen möjlighet att direkt påvisa var i hjärnan Lewykroppar befinner sig hos levande patienter. Detta försvårar fastställandet av sjukdomsstadiet och prognosen för den fortsatta sjukdomsutvecklingen. Eftersom Lewykroppar orsakar funktionella och strukturella nedbrytningar (atrofi och hypometabolism) i drabbade hjärnregioner, kan funktionella och strukturella förändringar användas som indirekta biomarkörer för sjukdomsutvecklingen.

Detta projekt kommer att undersöka vilka faktorer som avgör de observerade funktionella och strukturella förändringarna i hjärnan. För närvarande antar vi att Lewykroppar sprider sig i hjärnan genom befintliga strukturella länkar mellan olika hjärnregioner. Dessutom bestämmer genuttrycket i individuella hjärnregioner i vilken utsträckning proteinet alfa-synuklein samt skadliga Lewykroppar bildas och bryts ner. Vi kommer att kombinera informationen om det strukturella nätverket som förbinder hjärnregioner och regionalt genuttryck i hjärnregioner för att modellera de observerade funktionella och strukturella nedbrytningarna hos patienter med DLB. Vid DLB föregår funktionella förändringar de strukturella förändringarna. Därför är det viktigt att ta hänsyn till funktionella störningar för att identifiera faktorer som påverkar tidiga förändringar i sjukdomsförloppet. Eftersom tidigare studier från vår grupp visade att kvinnor och män med DLB uppvisar olika mönster av strukturella nedbrytningar, kommer vi också att testa om våra modeller kan ge könsspecifika prognoser.

Projektet syftar till att förbättra vår förståelse för den progressiva sårbarheten hos hjärnregioner vid DLB. Denna kunskap kommer att underlätta förutsägelsen av sjukdomsutvecklingen och identifieringen av mål för framtida förebyggande och/eller sjukdomslindrande behandlingar. Projektet kommer att dra nytta av stora nationella och internationella kohorter med DLB patienter samt friska försökspersoner. I linje med framsteg inom precisionsmedicin kommer vi också att beakta könsskillnader för att bidra till en mer personlig hantering av DLB-patienter. Detta är särskilt avgörande för att hantera kliniskt varierande sjukdomar som DLB.