

## **Lægmandsrapport**

Funktionel magnetisk resonans billeddannelse optaget under hvile (eng. rs-fMRI) måler fluktuationer i hjerne aktivitet, når testpersonerne ikke foretager nogen specifik opgave. Disse signaler korrelerer i såkaldte hvile-tilstands-netværk, som er adskilte hjerneområder, der har høj tidslig korrelation. I dette studie anvendte vi rs-fMRI til at studere sammenhængen mellem klinisk handicap med et særligt fokus på det motoriske hjerne-netværk i en gruppe af multipel sklerose (MS) patienter.

Ved at udtrække det motoriske netværk i MS og foretage en korrelations analyse med Expanded Disability Status Scale (EDSS), som måler handicap graden i MS, fandt vi at venstre dorsale premotor (PMd) korteks korrelerede positivt med graden af handicap. Effekten var kun til stede i den relapserende-remitterende sub-gruppe af MS-patienter og ikke i den sekundære-progressive sub-gruppe. Vi fortolker denne ændring i PMd som en reorganisering af det motoriske netværk, som er nødvendigt for at opretholde motorisk funktion.

I et andet studie sammenlignede vi det motoriske netværk i MS med en gruppe af raske kontrolpersoner. Her fandt vi en forøget motorisk repræsentation i basalganglierne, men ikke i korteks. Basalganglierne modtager signaler fra næsten hele den kortikale overflade og fra de motoriske områder i særdeleshed og denne stigning i MS kan skyldes mindre effektiv motor signal integration i sammenligning med raske forsøgspersoner.

Når vi undersøger hvad der sker i det motoriske system efter remission af et akut attack fandt vi en kobling mellem forbedring i EDSS og ændringer i de supplementære motoriske områder (SMA) og det primære motoriske områder (M1). Vi mener at et attack resulterer i et forøget SMA og M1 motorisk netværk repræsentation, som så aftager under remission i forhold til klinisk handicap forbedring.

Ved sammenligning af lokal homogenitet af hjernesignalerne fandt vi områder i lillehjernen hvor signalerne i MS udviser større lokal variabilitet i forhold til raske. Ligeledes fandt vi sammenhæng mellem sygdomsgrad og signal-homogeniteten ligeledes i lillehjernen. Signal-homogeniteten korrelerede med størrelsen af læsioner i de cerebellare pedunkler, som forbinder lillehjernen med den cerebrale korteks, og kan derfor afspejle en forstyrret forbindelse mellem korteks og lillehjernen.

## **Engelsk rapport**

Resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) measures the intrinsic brain fluctuations while the subjects are at rest and not engaged in any specific task conditions. Intrinsic brain fluctuations correlate within so-called resting-state networks, which are distributed brain regions with high temporal signal correlation. Here we used rs-fMRI to study the correlate of clinical disability with a particular interest in the motor network in a group of multiple sclerosis (MS) patients.

By extracting the motor network in MS and correlate with the Expanded Disability Status Scale (EDSS), which measures disability in MS, we found that the left dorsal premotor (PMd) cortex correlated positively with the degree of disability. The effect was only present in the relapsing remitting subgroup of the

MS patients and not present in the secondary progressive sub-type did not show this relationship. We interpret this change in PMd as a reorganization of the motor network, which is needed to maintain motor function.

In a second study we compared the motor network expression in MS with a group of healthy controls and found an increased motor network expression in the deep gray matter structures (basal ganglia) but not at the cortical level. The basal ganglia receive signals from most of the cortex and the motor system in particular, and this increased in MS could result from less efficient motor signal integration compared with HC.

In another study, where we investigated changes in the motor system during remission after acute relapse, we found a coupling of improvement in EDSS which correlated with network changes in the supplementary motor network (SMA) and primary motor cortex (M1). We think that an acute relapse result in increased motor network representations in the SMA, which then decrease in proportion to clinical recovery.

When we compared a measure of local signal homogeneity, which reflects the local signal integration, we found that this is changed in the cerebellum in MS compared with HC. In addition, we also found regions in cerebellum where this measure correlated with the disability score EDSS. To follow up, we found that less homogeneity in the cerebellum was associated with higher lesion volume in the cerebellar peduncles and could then reflect interrupted cortico-ponto-cerebellar signaling.

### **Lægmandsrapport**

Hjerneaktivitet kan indirekte måles med funktionel magnetisk resonans billededannelse (fMRI). I 4 studier har vi undersøgt hvordan multiple sklerose (MS) påvirker det motoriske hjerne-netværk. Resultaterne viser at hjerneaktiviteten i venstre præmotor korteks, som er med til at planlægge motoriske bevægelser, er associeret med sygdomsgraden målt med EDSS scoren. Denne association fandt vi kun i den relapserende-remitterende sub-gruppe af MS patienter og ikke når vi undersøgte patienter med sekundær-progressiv MS. Vi fortolker denne opregulering som en reorganisering af det motoriske system, som er nødvendigt for at opretholde motorisk funktion. Når vi sammenlignede MS gruppen med en gruppe af raske kontrol personer, fandt vi et øget motor-relateret aktivering i sub-kortikale områder. Disse områder modtager signaler fra det meste af korteks og er vigtig for integrere signaler fra forskellige hjerneområder. Et øget aktivitetsniveau kan skyldes en mindre effektiv signal integration sammenlignet med raske.

Når vi undersøger hvad der sker i det motoriske system efter remission af et akut attack fandt vi en kobling mellem klinisk forbedring og ændringer i de supplementære motoriske områder (SMA) og det primære motoriske områder (M1). Vi mener at et attack resulterer i forøget motor relateret aktivitet i SMA og M1, som så aftager under remission i forhold til klinisk handicap forbedring.

Et andet vigtigt hjerneområde for det motoriske system er lillehjernen, som er med til at finjustere motor aktivitet. Vores resultater indikerer at hjerneaktiviteten er forandret i MS patienter, som har et større lokal signal variabilitet. Dette kan skyldes læsioner i pedunklerne, som forbinder lillehjernen med resten af nervesystemet. Vores resultater viser en sammenhæng mellem

volumenet af læsionerne i pedunklerne og homogeniteten af signalerne i cerebellum og kan derfor afspejle en forstyrret forbindelse mellem korteks og lillehjernen.

## References

- Dogonowski, A.-M., Siebner, H. R., Sørensen, P. S., Paulson, O. B., Dyrby, T. B., Blinkenberg, M., & Madsen, K. H. (2013). Resting-state connectivity of pre-motor cortex reflects disability in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *128*, 328–335.
- Dogonowski, A.-M., Siebner, H. R., Sørensen, P. S., Wu, X., Biswal, B., Paulson, O. B., ... Madsen, K. H. (2013). Expanded functional coupling of subcortical nuclei with the motor resting-state network in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *19*(5), 559–66.
- Dogonowski, A.-M., Andersen, K. W., Madsen, K. H., Sørensen, P. S., Paulson, O. B., Blinkenberg, M., & Siebner, H. R. (2014). Multiple sclerosis impairs regional functional connectivity in the cerebellum. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 130–138.
- Dogonowski, A.-M., Blinkenberg, M., Paulson, O. B., Sellebjerg, F., Sørensen, P. S., Siebner, H. R., & Madsen, K. H. (2015). Recovery from an acute relapse is associated with changes in motor resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *87*(8), jnnp-2015-311375.