

Bases neurales de la recuperación motora en las lesiones cerebrales

Lázaro Gómez Fernández*

RESUMEN:

La neuroplasticidad es la propiedad del sistema nervioso de modificar su funcionamiento y reorganizarse en compensación ante cambios ambientales o lesiones. El artículo analiza los factores que pueden condicionar esta plasticidad, reportadas en experimentos con animales y en la clínica, proponiendo que la plasticidad puede ser modulada por la rehabilitación física.

Revista Mexicana de Neurociencia 2001; 2(4): 216-221

ABSTRACT:

Neuroplasticity is the property of the nervous system to modify its function and reorganize itself in order to compensate before environmental changes on lesions. This paper analyzes factors that may influence the plasticity, reported in basic and clinical trials. The author proposes that plasticity may be modulated by physical rehabilitation.

Revista mexicana de Neurociencia 2001; 2(4): 216-221

INTRODUCCIÓN

La neuroplasticidad es la propiedad del sistema nervioso de modificar su funcionamiento y reorganizarse en compensación ante cambios ambientales o lesiones. Los infartos cerebrales y los traumas craneoencefálicos son las causas más frecuentes de discapacidad motora en adultos^{1,2,3}; posterior a un evento de este tipo se puede apreciar cierta recuperación a corto plazo relacionada a la reabsorción del edema y del tejido necrótico, o la apertura de vasos colaterales que irrigan nuevamente una región isquémica. La recuperación que tiene lugar después de semanas, meses o años de la lesión, se debe a la activación de mecanismos plásticos. En las últimas décadas el desarrollo tecnológico y metodológico en las neurociencias ha enriquecido extraordinariamente el conocimiento de los fenómenos que median la restauración de las funciones neurológicas⁴⁻⁷. El presente trabajo es una breve revisión de los mecanismos neurales que median la recuperación de funciones motoras en pacientes con lesiones cerebrales.

DESARROLLO

Causas de reorganización o plasticidad cortical
Varias décadas atrás Rosenzweig y Bennet de-

mostraron que roedores criados en ambientes enriquecidos (cajas espaciosas, con escaleras, laberintos y otros objetos) se diferenciaban de otros criados en medios pobres de estímulos, describiendo asimetrías en cuanto al grosor de la corteza cerebral, número de dendritas y espinas dendríticas, y por ende de contactos sinápticos⁸; o sea que las experiencias individuales y el medio pueden llegar a ser determinantes en la organización y desarrollo de la corteza cerebral. El segundo factor inductor que podríamos mencionar es la lesión del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP). Posterior a la amputación de dígitos en animales experimentales se ha descrito la existencia de una reorganización en corteza somestésica, con redistribución del territorio correspondiente a los dedos de la pata lesionada^{9,10}. En humanos, la amputación de una extremidad se asocia a la expansión funcional del área representada en los homúnculos sensitivo-motores de los segmentos proximales al sitio de la lesión (brazo, cara, etc)^{11,12}. La recuperación que tiene lugar después de una lesión cortical irremediablemente imbrica la puesta en marcha de mecanismos reorganizativos, como fenómeno adaptativo a las nuevas condiciones de funcionamiento.

Neurotransmisores y mecanismos celulares.

En su mayoría estos fenómenos son de origen cortical, y dependen del balance entre circuitos excitatorios e inhibitorios sensibles al GABA¹³. Hoy se conoce que aquellos fármacos que incrementan la excitabilidad cortical de forma general (Ej: anfetaminas) favorecen la aparición de cambios neuroplásticos, probablemente por el incremento que producen en las concentraciones de noradrenalina

*Especialista II Grado en Fisiología Normal y Patológica.
Prof. de Neurofisiología Clínica, Investigador Agregado Jefe del
Lab. de Electromiografía y Estimulación Magnética Transcranial (CIREN), La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Lázaro Gómez Fernández
Lab. EMG & EMT. CIREN Ave 25, No 15805.
Playa 11300. C.Habana. Cuba. Fax: 53 7 332420.
E.mail: lazaro@neubas.sld.cu

tisular. La activación de receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), juega un papel importante en estos procesos, especialmente en los mecanismos sinápticos de potenciación y depresión a largo plazo (LTP y LTD de sus siglas en inglés)¹⁴⁻¹⁷. Los mecanismos de potenciación post-tetánica (calcio-dependiente) y LTP son responsables del incremento en la eficacia sináptica a corto y a largo plazo respectivamente. El glutamato es otro de los principales neurotransmisores cerebrales, para comprender los mecanismos sobre los cuales descansan los fenómenos plásticos; se ha demostrado que la administración de antilutamatérgicos (Riluzole) suprime o disminuye significativamente el mecanismo de facilitación intracortical. Existen además evidencias de que en algunas enfermedades el glutamato contribuye a la degeneración neuronal por un efecto excitotoxico, existiendo un incremento significativo en la excitabilidad cortical¹⁸⁻²⁰. La acetilcolina también es un mediador importante de estos procesos, pues los antagonistas muscarínicos impiden que tenga lugar el fenómeno de LTP, y por otra parte la interacción glutamato-acetilcolina parece jugar un papel importante en la morfogénesis cortical²¹.

Los cambios en la neurotransmisión, el crecimiento dendrítico, la formación de nuevas sinapsis, y el incremento en actividad de vías paralelas a la lesionada²¹⁻²³, son mecanismos básicos en el proceso de reorganización funcional. En el humano se han descrito al menos 4 posibles formas de expresión de "plasticidad funcional" según Grafman y Litvan: la adaptación de áreas homólogas; plasticidad de modalidades cruzadas; la expansión de mapas somatotópicos; y el enmascaramiento compensatorio²⁴. Estas "formas de plasticidad" son expresiones de los mecanismos celulares y sinápticos antes mencionados de reforzamiento de la actividad sináptica y del reajuste de la inhibición y la desinhibición en la circuitería cortical.

Principales experiencias clínicas

Existen variadas experiencias que confirman la proyección clínica de las propiedades plásticas del sistema nervioso. En pacientes con amputaciones de manos, por ejemplo, los registros de potenciales evocados motores de músculos proximales a la amputación, son de mayor amplitud que los obtenidos estimulando el lado contralateral, el área de evocación es mayor y el umbral de excitación es menor²⁵⁻²⁶. Muchos de estos cambios observados en modelos experimentales tienen lugar horas o minutos después de la lesión, de ahí que se plantee que los mismos se basan más bien en un proceso de reorganización funcional, que en modificaciones estructurales. La disminución de la actividad

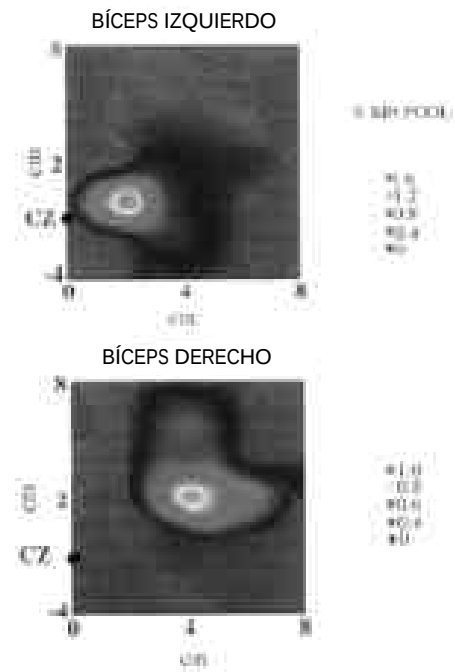


Figura 1. Resultados del mapeo motor en el hemisferio derecho de un paciente adulto, con hemisferectomía izquierda a los 7 años, en el que se demuestra la existencia de una representación bien diferenciada de ambos músculos en un solo hemisferio. (modificada con autorización de Cohen LG et al, 1999).

gabaérgica en el SNC, propicia el desenmascaramiento de determinadas conexiones habitualmente "silentes", y la consolidación de vías paralelas o alternativas a la lesionada, bien sea a partir de áreas vecinas a la lesión, o más distantes como pueden ser las zonas homólogas del hemisferio contralateral (vías directas ipsilaterales)²⁷.

Tanto la privación sensorial como la estimulación, inducen cambios en la actividad gabaérgica que se cree constituyan la base neuroquímica de gran parte de los fenómenos reorganizativos²⁷. Se conoce que las cortezas premotora y motora suplementaria presentan eferencias directas al tallo cerebral, a estructuras estrechamente relacionadas con el control motor, y a la médula espinal cervical. Estos grupos de fibras siguen trayectos diferentes a través de la cápsula interna; por lo tanto existe cierta independencia y paralelismo entre ellas. En algunos pacientes con recuperación motora después de infartos capsulares posteriores, se piensa que esta distribución sea un factor que favorece su recuperación.

El papel de las vías directas.

Las evidencias más dramáticas en humanos corresponden a pacientes hemisferectomizados como medida terapéutica ante un cuadro de epilepsia intratable farmacológicamente, que han recuperado de forma significativa la función motora con la evo-

lución posterior²⁸. En estos casos, claro está, la recuperación se debe a la activación de vías directas (ipsilaterales) correspondientes al hemisferio remanente²⁸⁻²⁹. En estos casos, y también en pacientes con lesiones hemisféricas congénitas se ha demostrado inobjetablemente la existencia de un control hemisférico unilateral de las funciones motoras de ambos hemisferios³⁰⁻³² (figura 1). En algunos estudios se ha descrito que las respuestas motoras obtenidas en ambos hemisferios con EMT, no se diferencian significativamente entre sí, siendo similares en cuanto a amplitud y latencia; especialmente en casos con movimientos en espejo, a consecuencia de lesiones conocidas, lo cual apunta hacia la corteza motora primaria como diana del cambio plástico³²⁻³⁴. Los cambios plásticos no se limitan a la vía o corteza motora, sino que se pueden ver también en otros sistemas de igual forma, como en el sistema somestésico; identificándose también proyecciones corticales ipsilaterales^{32,34}.

En pacientes con infartos cerebrales la activación de vías ipsilaterales puede jugar un papel importante en los primeros momentos; pero la persistencia de estas respuestas con la evolución posterior al parecer traduce un peor pronóstico en cuanto a las posibilidades de recuperación^{35,36}. En personas sanas las vías directas desempeñan también algún papel en el movimiento voluntario; y cuando se presenta un infarto cerebral, se pueden demostrar alteraciones en los dos hemisferios si se realiza un examen neurológico exigente³⁷. Por eso, en algunos pacientes recuperados de una lesión hemisférica, ante la ocurrencia de un segundo infarto cerebral en el hemisferio sano, es posible observar el empeoramiento en el lado recuperado, además de las alteraciones esperadas en el hemisferio afectado por la nueva lesión^{35,37}.

Reorganización del hemisferio lesionado.

Las probabilidades de recuperación motora en el hemisferio afectado dependen en primer lugar de la magnitud de la lesión, pues mientras más tejido esté comprometido menos reserva funcional para apoyar la recuperación. El fenómeno más evidente parece ser la expansión funcional del mapa motor de las extremidades afectadas, con corrimiento de la zona central de esta representación; dicho de otra forma, se produce el reclutamiento de otros grupos neuronales de cortezas vecinas, con proyecciones a motoneuronas inferiores vía haz corticospinal, que eran menos activas antes de la lesión²⁴. Esta es una de las llamadas formas de plasticidad reconocidas en el humano, y se asocia en general con una evolución clínica favorable, y un mejor pronóstico en cuanto a la futura respuesta a la rehabilitación (información no publicada) (figura 2).

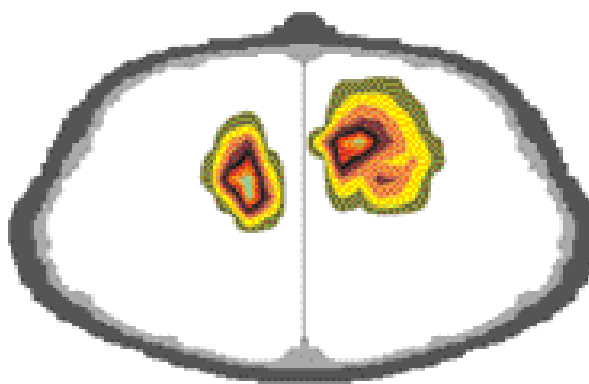


Fig. 2. Mapeo motor en paciente con buena recuperación motora después de infarto cerebral en hemisferio derecho, en el que se observa una significativa expansión anterolateral de la representación motora del primer interóseo dorsal como expresión de reorganización cortical.

El efecto del uso, y el uso forzado de la extremidad.

Es posible que la práctica de determinados movimientos, pueda inducir cambios plásticos en la "representación cortical del movimiento" a corto plazo, aspecto de trascendental importancia pues abre un amplio camino en cuanto al diseño de terapias físicas dirigidas a facilitar la expresión de determinados procesos, e inhibir o "desfacilitar" otros³⁸. Estos elementos constituyen evidencias sobre el efecto modulador de la rehabilitación física en la recuperación de la función motora. En humanos con ceguera congénita o adquirida en etapas tempranas de la vida, los cambios en los mapas corticales relacionados al uso, han sido demostrados fehacientemente³⁹. A diferencia de lo visto en sujetos normales y en ciegos que no leen en Braille, los ciegos que leen Braille tienen una representación mucho más amplia del dedo índice en las cortezas motora y sensitiva^{40,41}, y la aparición de estos cambios parece ser importante en el proceso de aprendizaje del sistema Braille.

El ensanchamiento de la representación cortical del dedo lector de Braille, quizás se relacione a dos fenómenos: el desenmascaramiento de conexiones o el incremento en la eficacia sináptica; y también un fenómeno de plasticidad estructural que da estabilidad a los cambios producidos. Se ha descrito además que durante la lectura en Braille se activan las cortezas visuales primarias y secundarias (conexiones cortico-corticales de áreas somestésicas y visuales), y es posible lograr la interrupción de la lectura al estimular con pulsos magnéticos repetitivos sobre las regiones occipitales⁴²; elemento adicional que apoya este planteamiento.

Otro elemento interesante es que en individuos con ceguera congénita la estimulación auditiva

produce una masiva activación en regiones occipitales (17,18 y 19 de Broadman), además de áreas parietales⁴³. En contraste, en sujetos sordos congénitos la estimulación visual produce la activación de otras áreas no activas en sujetos con audición normal (áreas temporales y parietales derechas) según un estudio realizado con Resonancia Magnética funcional (RMf)⁴⁴. Estos ejemplos mencionados implican mecanismos neuroplásticos de modalidades cruzadas, es decir: cortezas que habitualmente procesan determinada información, al estar ésta ausente, "dan entrada" o procesan información de otras modalidades sensitivas.

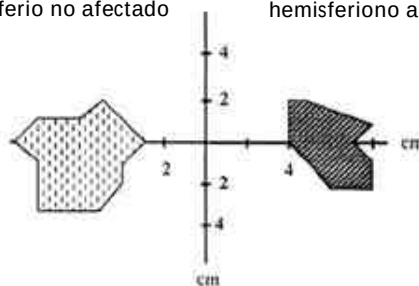
Un posible efecto modulador sobre la plasticidad motora cortical, lo tenemos en las experiencias publicadas sobre el uso forzado del miembro afectado (mediante el método de restricción del miembro sano)⁴⁵⁻⁴⁷, logrando con ello que se produzcan modificaciones sustanciales desde el punto de vista clínico y electrofisiológico en pacientes con secuelas motoras producto de infartos cerebrales, en estadio crónico, aún en casos de 15 años de evolución⁴⁷. No existen demostraciones claras sobre la superioridad de uno u otro método hasta el momento, pero en teoría este efecto no publicado antes, parece estar relacionado al uso forzado de la extremidad afectada (figura 3).

Plasticidad negativa o no deseada

No todo fenómeno neuroplástico constituye un mecanismo de buena adaptación al medio; en los casos de amputaciones de miembros suele ocurrir un fenómeno interesante pero especialmente molesto para el paciente. En la mayoría de estos pacientes se desarrolla un cuadro de dolor de miembro fantasma que lleva aparejado cambios en la representación cortical somestésica y motora, con "intrusión" de la representación de la cara en áreas correspondientes a la extremidad amputada. Este es un ejemplo negativo de neuroplasticidad, para el cual se ha encontrado casualmente un efecto modulador en el uso de prótesis mioeléctricas, logrando mantener la somatotopía en la corteza somestésica en estos pacientes con amputaciones⁴⁸.

Otros ejemplos los podemos encontrar en las epilepsias y cuadros distónicos de cualquier etiología. En cuadros de distonías focales como es el espasmo del escritor se ha descrito la existencia de patrones corticales de representación somestésicos y motores anormales, demostrados por estudios de mapeo de áreas sensitivas mediante Resonancia Magnética funcional (RMf) y tomografía por emisión positrones, alteración que hace suponer la existencia de un procesamiento somatomotor deficiente o defectuoso, como escalón fisiopatológico en estos procesos⁴⁹.

Tamaño del área cortical del ABP antes del entrenamiento
hemisferio no afectado hemisferio no afectado



Tamaño del área cortical del ABP
después del entrenamiento

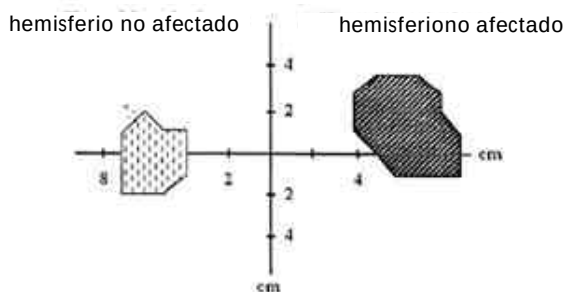


Figura 3. Efectos de la terapia del uso forzado en la representación cortical el abductor del pulgar APB en un paciente con un infarto cerebral correspondiente al territorio de la arteria cerebral media derecha. (Modificado con autorización de Liepert J et al, 1998).

Modulación de la plasticidad cortical como alternativa terapéutica

Es un hecho aceptado por todos que la rehabilitación física, ejerce un efecto modulador sobre las propiedades plásticas del sistema nervioso; y que la utilización de determinadas técnicas fisioterapéuticas puede en algunos pacientes reportar beneficios adicionales a la terapia convencional; de ahí que en la actualidad se desarrollen diversas investigaciones en este sentido^{46,47}. Otro elemento que se va introduciendo es el empleo de determinados fármacos (anfetaminas, colinérgicos, adrenérgicos), por sus efectos potenciadores de la expresión de fenómenos plásticos; es necesario evitar que pacientes en fase de recuperación reciban drogas que por su mecanismo de acción inhiban el desarrollo de procesos plásticos, como es el caso de los antiepilépticos o al menos seleccionar la mejor alternativa. A pesar de que no está completamente demostrado el efecto beneficioso de la terapia con anfetaminas, pensamos que se debe estimular la realización de ensayos clínicos bien controlados, valorando sobre todo los efectos a largo plazo de dicha terapia⁵⁰⁻⁵².

La utilización de métodos de estimulación física es otro aspecto interesante; el conocimiento de

una serie de aspectos fisiopatológicos de varias entidades, como la depresión mayor, la epilepsia, y las distonías focales, ha permitido llegar a formulaciones teóricas que hacen planteables nuevas alternativas terapéuticas. Pongamos como ejemplo el espasmo del escribiente, entidad en la que se ha descrito la existencia de una disfunción inhibitoria intracortical, que parece llevar al desarrollo de patrones representacionales anormales sensitivo-motores corticales, con una deficiente integración entre estos sistemas^{53,54}. El uso de trenes de pulsos magnéticos repetitivos a bajas frecuencias con intensidad subumbral sobre áreas motoras, parece tener afecto terapéutico beneficioso⁵⁵.

REFERENCIAS:

1. American Heart Association 1989. Stroke Facts. Dallas. Tex, AHA, 1988.
2. Dombovy ML, Basford JR, Whisnant JP, Bergstralh EJ. Disability and use of rehabilitation services following stroke in Rochester, Minnesota, 1975-1979. *Stroke* 1987; 18: 830-836.
3. Task Force. National Institutes of Health: consensus development conference statement rehabilitation of persons with traumatic brain injury. Available at: http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/traumatic/Consensus_Development_Panel.htm. Accessed May 20, 2001.
4. Rossini PM, Caltagirone C, Castriota-Scanderbeg A, Cicinelli P, Del Gratta C, Demartin M, et al. Hand motor cortical area reorganization in stroke: a study with fMRI, MEG and TCS maps. *Neuroreport* 1998 Jun 22;9(9):2141-6.
5. Kristeva-Feige R, Rossi S, Feige B, Mergner T, Lucking CH, Rossini PM. The Bereitschaftspotential paradigm in investigating voluntary movement organization in humans using magnetoencephalography (MEG). *Brain Res Brain Res Protoc* 1997 Feb;1(1):13-22.
6. Kristeva-Feige R, Walter H, Lutkenhoner B, Hampson S, Ross B, Knorr U, Steinmetz H, et al. A neuromagnetic study of the functional organization of the sensorimotor cortex. *Eur J Neurosci* 1994 Apr 1;6(4):632-9.
7. Dumbovy ML, Bach y Rita P. Clinical observation on recovery from stroke. In: Waxman SG, ed. *Advances in Neurology*. Vol.47, *Functional Recovery in Neurological Disease*, New York; Raven Press, 1988: 265-276.
8. Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychophysiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behaviour. *Behav Brain Res* 1996; 78: 57-65.
9. Merzenich MM, Kass JH, Wall JT. Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience* 1983; 10: 639-665.
10. Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP. Somatosensory cortical map changes following digital amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* 1984; 224: 591-605.
11. Cohen LG, Bandinelli S, Findlay TW, Hallet M. Motor reorganization after upper limb amputation in man: a study with focal magnetic stimulation. *Brain* 1991; 114: 615-627. Cohen LG, Brasil Neto JP, Pascual-Leone A, Hallet M. Plasticity of cortical motor output organization following deafferentation, cerebral lesion, and skill acquisition. In: O Devinsky, A Beric, M Dogali, eds. *Electrical and magnetic stimulation of the brain and spinal cord*. New York: Raven press, 1993: 187-200.
12. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of

CONCLUSIÓN

El mejor conocimiento de las bases neurales de la recuperación de las funciones motoras en pacientes con lesiones cerebrales, permitirá en un futuro próximo introducir modificaciones sustanciales en las estrategias terapéuticas que se utilizan en la actualidad, probablemente basadas en la combinación de elementos físicos, farmacológicos y técnicas de rehabilitación que respondan de una forma más racional a las características individuales de cada paciente.

antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996; 40: 367-78.

13. Goldstein LB. Effects of amphetamines and small related molecules on recovery after stroke in animals and man. *Neuropharmacology* 2000; 39: 852-859.
14. Kirkwood A, Dudek SD, Gold JT, Aizenman CD, Bear MF. Common forms of synaptic plasticity in hippocampus and neocortex. *Science* 1993; 260: 1518-1521.
15. Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 389-399.
16. Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 1994; 71: 2543-2547.
17. Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1765-1778.
18. Garraghty PE, Muja N. NMDA receptors and plasticity in adult primate somatosensory cortex. *J Comp Neurol* 1996; 367: 319-326.
19. Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm* 1997; 104: 1207-1214.
20. Ziemann U, Winter M, Reimers CD, Reimers K, Tergau F, Paulus W. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 49: 1292-1298.
21. Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Bernardi G. Activation of M1-like muscarinic receptors is required for the induction of corticostriatal LTP. *Neuropharmacology* 1999; 38(2): 323-6.
22. Lee RG, Donkelaar P. Mechanism underlying functional recovery following stroke. *Can J Neurol Sci* 1995; 22: 257-263.
23. Dumbovy ML, Bach y Rita P. Clinical observation on recovery from stroke. In: Waxman SG, ed. *Advances in Neurology*. Vol.47, *Functional Recovery in Neurological Disease*, New York; Raven Press, 1988: 265-276.
24. Grafman J, Litvan I. Evidence for four forms of neuroplasticity. En: Grafman J, Christen Y Eds. *Neuronal plasticity building a bridge from the laboratory to the clinic*. Springer-Verlag. Berlin. 1999. Pp. 131-139.
25. Cohen LG, Bandinelli S, Findlay TW, Hallet M. Motor reorganization after upper limb amputation in man: a study with focal magnetic stimulation. *Brain* 1991; 114: 615-627.
26. Cohen LG, Brasil Neto JP, Pascual-Leone A, Hallet M. Plasticity of cortical motor output organization following deafferentation, cerebral lesion, and skill acquisition. In: O Devinsky, A Beric, M Dogali, eds. *Electrical and magnetic stimulation of the brain and spinal cord*. New York: Raven

- press, 1993: 187-200.
27. Welker E, Soriano E, Dorfi J Van der Loos H. Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: transient increase of GAD-immunoreactivity following sensory stimulation. *Exp Brain Res* 1989; 78: 659-664.
 28. Benecke R, Meyer B-U, Freund H-J. Reorganization of descending motor pathways after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res* 1991; 83: 419-426.
 29. Maegaki Y, Yamamoto T, Takeshita K. Plasticity of central motor and sensory pathways in a case of unilateral extensive cortical dysplasia: investigation of magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation, and short latency somatosensory evoked potentials. *Neurology* 1995; 45: 2255-2261.
 30. Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephen JA. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain* 1993; 116: 1223-1247.
 31. Cohen LG, Hallett M. Mapping of hand motor representation areas with magnetic stimulation in patients with congenital mirror movements. In: Berardelli A, Benecke R, Manfredi N, Marsden CD, eds. *motor disturbances II*. London: Academic Press, 1990: 63-70.
 32. Maegaki Y, Yamamoto T, Takeshita K. Plasticity of central motor and sensory pathways in a case of unilateral extensive cortical dysplasia: investigation of magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation, and short latency somatosensory evoked potentials. *Neurology* 1995; 45: 2255-2261.
 33. Seitz RJ, Höfllich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol* 1998; 55: 1081-1088.
 34. Chen R, Cohen L, Hallett M. Role of the ipsilateral motor cortex in voluntary movement. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 284-291.
 35. Brodal A. Self observation and neuro-anatomical considerations after stroke. *Brain* 1973; 96: 675-694.
 36. Weiller C, Ramsay SC, Wise RJS, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 1993; 33: 181-189.
 37. Jones RD, Donaldson IM, Parkin PJ. Impairment and recovery of ipsilateral sensory-motor function following unilateral cerebral infarction. *Brain* 1989; 112: 113-132.
 38. Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen L. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *Rapid Communication* 1999; 1117-1123.
 39. Pascual-Leone A, Hamilton R, Tomas JM, Keenan JP, Catalá MD. Neuroplasticity in the adjustment to blindness. En: J. Grafman and Y Christen Eds. *Neuronal Plasticity: building a bridge from the laboratory to the clinic*. Springer-Verlag. Berlin 1999. Pp.93-108.
 40. Pascual-Leone A, Torres F. Sensorimotor cortex representation of the reading finger of Braille readers: an example of activity induced cerebral plasticity in humans. *Brain* 1993; 116: 39-52.
 41. Pascual-Leone A, Cammarota A, Wassermann EM, Brasil Neto JP, Cohe LG, Hallett M. Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of Braille readers. *Ann Neurol* 1993; 34: 33-37.
 42. Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibáñez V, Deiber MP, Dold G, et al. Activation of primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 1996; 380: 526-528.
 43. Azis-Sultan A, Weeks RA, Uan B, Cohen LG, Rauschecker JP, Hallett M. Auditory localization demonstrates cross modal plasticity in congenitally blind subjects. *Neurology* 1997; 48: 530-404.
 44. Neville HJ, Bavelier D, Corina D, Rauschecker JP, Karni A, Lalwani A, et al. Cerebral organization for language in deaf and hearing subjects: biological constraints and effects of experience. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 922-929.
 45. Taub E, Wolf S. Constraint induced techniques to facilitate upper extremity use in stroke patients. *Topics in Rehabilitation* 1997; 205: 1-41.
 46. Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EWI, Fleming WC, Nopomuceno CS, et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 347-354)
 47. Liepert J, Miltner W, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, et al. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neuroscience Letters* 1998; 250:5-8.
 48. Lotza M, Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E, Flor H. Does use of myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization of phantom limb pain? *Nature Neuroscience* 1999; 2(6): 501-502]
 49. Rona S, Berardelli A, Vacca L, Inghilleri M, Manfredi M. Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Movements Disorders* 1998; 13: 118-124).
 50. Crisostomo EA, Duncan PW, Propst MA, Dawson DB, Davis JN. Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol* 1988; 23: 94-97; Goldstein LB. Sygen in acute stroke study investigators. Common drugs may influence motor recovery after stroke. *Neurology* 1995; 45: 865-871;
 51. Walker-Batson D, Unwin H, Curtis S, Allen E, Wood M, Smith P, et al. Use of amphetamine in the treatment of aphasia. *Restor. Neurol Neurosci* 1992; 14: 47-50.
 52. Brailowsky S, Knight RT, Efron R. Phenytoin increases the severity of cortical hemiplegia in rats. *Brain Res* 1986(376): 71-77; Hernández TD, Holling LC. Disruption of behavioral recovery by the anticonvulsant phenobarbital. *Brain Res* 1994(363): 300-306.
 53. Chen R, Wassermann EM, Canos M, Hallett M. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology* 1997 Oct;49(4):1054-9.
 54. Filipovic SR, Ljubisavljevic M, Svetel M, Milanovic S. Kacar A, Kostic VS. Impairment of cortical inhibition in writer's cramp as revealed by changes in electromyographic silent period after transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1997 Feb 7;222(3):167-70.
 55. Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catalá MD, Conrad B, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999 Feb;52(3):529-37

