

PRESENTACIÓN DE CASO

Aplicación de técnicas avanzadas de neuroimágenes en rehabilitación motora

John Fredy Ochoa¹, José Luis Ascencio¹, Juan Camilo Suárez²

¹ Unidad de Neuroimagen Funcional, Fundación Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

² Unidad de Neurorrehabilitación Motora, Sensorial y del Lenguaje, Fundación Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

Introducción. La resonancia magnética funcional es una técnica no invasiva que permite el mapeo cerebral y la visualización de redes de conectividad. La hemiparesia posterior a un accidente cerebrovascular constituye un buen modelo biológico para estudiar los cambios en la conectividad cerebral. El uso de este modelo se puede expandir si se obtiene información antes y después de la rehabilitación neurológica.

Objetivo. Presentar los hallazgos por neuroimágenes funcionales de un paciente con accidente cerebrovascular antes y después del tratamiento de rehabilitación neurológica.

Materiales y métodos. Como parte del protocolo de rehabilitación neurológica se tomaron imágenes de resonancia antes y después del tratamiento con un equipo que operaba a 1,5 T. Se obtuvieron imágenes volumétricas potenciadas en T1, imágenes de difusión para tractografía, imágenes de resonancia funcional con el paciente en reposo y haciendo movimientos de pinza con la mano derecha.

Resultados. Se obtuvieron mapas funcionales antes y después de la terapia, los cuales se presentan conjuntamente con las imágenes de conectividad estructural obtenidas mediante tractografía. Se observó que los cambios clínicos estaban acompañados de cambios en los patrones de activación obtenidos por resonancia magnética funcional.

Conclusión. La versatilidad que ofrece la resonancia magnética permite conocer el estado funcional y estructural del cerebro, generando así nuevas posibilidades de diagnóstico y pronóstico en pacientes que reciben rehabilitación neurológica, con lo que se pueden cuantificar y develar ciertos procesos dinámicos de plasticidad neuronal posteriores a una lesión, que son propios del sistema nervioso central.

Palabras clave: imagen por resonancia magnética, rehabilitación, infarto cerebral.

<http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.1868>

Application of advanced neuroimaging in motor rehabilitation

Introduction: Functional magnetic resonance imaging is a noninvasive technique that allows mapping and visualizing of brain connectivity networks. The hemiparesis after a stroke is a good biological model to study changes in brain connectivity. This model can be expanded if information is obtained before and after neurorehabilitation therapy.

Objective: To present the functional neuroimaging findings in a patient with stroke before and after performing neurorehabilitation therapy.

Materials and methods: As part of the neurorehabilitation protocol, resonance imaging was performed before and after treatment with an equipment operating at 1.5 T. Volumetric T1-weighted images, diffusion images for tractography, functional resonance images with the patient at rest and with the patient performing pincer movement with the right hand were obtained.

Results: Functional maps before and after therapy were obtained, which are presented together with structural connectivity images obtained by tractography. Clinical changes can be seen accompanied by changes in activation patterns obtained by functional magnetic resonance imaging.

Conclusion: The versatility of magnetic resonance imaging allows further knowledge of the structural and functional state of the brain generating new possibilities for diagnosis and prognosis in patients

Contribución de los autores:

John Fredy Ochoa: concepción, diseño y supervisión del estudio, análisis de las imágenes funcionales y tractografía

José Luis Ascencio: lectura de los estudios estructurales y funcionales

Juan Camilo Suárez: evaluación antes y después de la rehabilitación neurológica

Todos los autores participaron en la recolección, análisis e interpretación de la información y en la escritura del manuscrito, y aportaron en igual medida al desarrollo del trabajo.

undergoing neurorehabilitation therapy. Neurological rehabilitation processes can be quantified and they can reveal certain postlesional neuroplasticity dynamic processes that the central nervous system possesses.

Key words: Magnetic resonance imaging, rehabilitation, cerebral infarction.

<http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.1868>

La resonancia magnética funcional (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) es una técnica no invasiva de mapeo cerebral basada en la aparición de un contraste endógeno, que depende del efecto del nivel de oxígeno en la sangre (*Blood-Oxygen-Level Dependent*, BOLD), en la región cerebral implicada en la realización de una tarea. Una de las aplicaciones típicas de la fMRI es ubicar la representación cerebral de la mano, el llamado mapeo sensitivomotor, dado que no requiere diseños experimentales complejos: es suficiente un movimiento repetido de pinza en lapsos definidos y el efecto BOLD es estable, de forma tal que es posible reproducirlo en otros sujetos (1).

Mediante técnicas de imágenes por resonancia magnética de la conectividad funcional (*functional connectivity Magnetic Resonance Imaging*, fcMRI) es posible levantar mapas de la corteza sensitivomotora que incluyen el área motora suplementaria, la corteza sensitivomotora primaria y la corteza premotora (2). Estos mapas se corresponden a las activaciones vistas por fMRI en tareas motoras con las dos manos y su uso clínico ya ha sido reportado en la planeación de cirugías (3-6). Se ha informado que la pérdida de conectividad entre hemisferios en la red sensitivomotora, evaluada por fMRI, está relacionada con los posibles déficits motores presentes en los individuos afectados por un accidente cerebrovascular (7,8).

La hemiparesia posterior a un accidente cerebrovascular constituye un buen modelo biológico para estudiar la reorganización cerebral y la conectividad funcional (9). El sistema motor del ser humano consiste en una red de áreas corticales y subcorticales en la que puede darse la disfunción de alguno de sus componentes, aun cuando se encuentre alejado del sitio de la isquemia (10); dicho fenómeno se denomina diasquisis e ilustra

la gran interdependencia y conectividad funcional y estructural dentro de las áreas corticales y entre ellas.

Las interacciones anómalas entre regiones alejadas de la lesión isquémica pueden contribuir a las fallas motoras después del ictus. Varios estudios funcionales con resonancia magnética (RM) y con tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*, PET), han mostrado que el movimiento de la mano afectada por el infarto puede estar asociado con activaciones en el hemisferio donde se produjo la lesión, efecto que no se observa en los controles y que se relaciona con un mal desempeño motor en los pacientes (10).

En los primeros meses después de un accidente cerebrovascular, la recuperación del déficit motor ocurre, principalmente, gracias a fenómenos de reorganización neuronal, aspecto que explica los patrones de activación anómala visualizados con las técnicas de neuroimágenes funcionales (10,11). Al parecer, el nivel de recuperación que experimenta el paciente después de un accidente cerebrovascular depende de la activación y sobreactivación de áreas de la red motora. También, se sabe que la gravedad del déficit motor se relaciona con el grado de compromiso de la integración sensitivomotora (12).

En los estudios por neuroimágenes de pacientes con accidentes cerebrovasculares se ha demostrado que el tamaño de la lesión, cuando este se usa como único marcador, no es el mejor elemento de predicción de las limitaciones, restricciones o déficits funcionales y motores transitorios o permanentes a largo plazo (13,14). Toda función que requiera el envío de señales a lo largo de una vía neurológica particular, depende en gran medida de la integridad de las fibras de transmisión, por lo que la tractografía, más que la imagen estructural, es de mayor valor en el pronóstico después de un accidente cerebrovascular (15,16).

La imagen del tensor de difusión (ITD), que constituye una imagen previa en el análisis de la tractografía, es de valor en la investigación de los mecanismos de recuperación motora. En el 2011, mediante la ITD, Jang reportó los siguientes

Correspondencia:

John Fredy Ochoa, Fundación Instituto Neurológico de Colombia, Calle 55 N° 46-36, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 576 6666; fax: (574) 513 2656
jfochoaster@gmail.com

Recibido: 09/08/13; aceptado: 08/05/14

mecanismos de recuperación motora en casos de accidente cerebrovascular: recuperación del tracto córticoespinal lateral, reorganización perilesional subcortical y vías motoras ipsilaterales provenientes de la corteza no afectada hacia la extremidad afectada, entre otros (17).

En el presente trabajo se discuten los hallazgos obtenidos por neuroimágenes avanzadas en un paciente con infarto cerebral crónico con compromiso de circuitos sensitivomotores de un lado, que fue sometido a un programa de rehabilitación neurológica intensiva con terapia de movimiento inducido mediante restricción motora (18). En las siguientes secciones se describe la condición del paciente antes y después del tratamiento, y se discuten los resultados por neuroimágenes, mostrando su valor para el pronóstico en la etapa previa, y como biomarcador de los cambios cerebrales relacionados con el tratamiento en la etapa posterior.

Presentación del caso

Descripción del paciente antes del tratamiento

Se solicitó y se obtuvo aprobación del comité de ética institucional para la realización del estudio en un niño de ocho años, natural de Bogotá, escolarizado, producto del tercer embarazo a término (39 semanas) de madre sana y de padres no consanguíneos. El parto fue espontáneo en presentación de vértice, con atención institucional. El índice de Apgar fue de 9 y 10; el peso fue de 2.960 g, la talla de 49 cm y el perímetro cefálico de 34 cm. Presentó paro temprano y sepsis neonatal que resultó en infarto cerebral en el periodo neonatal. Requirió 21 días de cuidados intensivos neonatales y presentó déficit motor evidente desde el tercer mes de edad. Los índices de neurodesarrollo fueron los siguientes: sostén cefálico a los seis meses, sedestación al decimoprimer mes, gateo al año, marcha a los 20 meses y primeras palabras a los 24 meses.

Durante el primer año de vida se evaluaron los potenciales evocados visuales y auditivos, con resultados normales. En un estudio de tomografía computadorizada (TC) de este periodo se reportó "infarto isquémico en arteria cerebral media izquierda".

A la edad de cuatro años se le hizo un estudio de marcha en el que se reportó marcha equinodinámica y anteversión femoral. En un estudio de resonancia magnética (RM) simple de cerebro se encontró "encefalomalacia ténporoparietal

izquierda". A la edad de seis años se le practicó una nueva RM de cerebro, en la cual se observó "malacia córtico-subcortical fronto-ténporoparietal izquierda".

En la evaluación de neuropediatría a la edad de ocho años se le diagnosticó parálisis cerebral infantil espástica del tipo de hemiparesia derecha, secundaria a un evento isquémico neonatal. El niño fue remitido a rehabilitación neurológica clínica y se le evaluó como paciente con mano izquierda dominante.

Recibió desde la edad de cuatro meses terapia miofuncional, ocupacional y física con el método Goita. El niño es funcional y autónomo, no usa la extremidad superior derecha por aprendizaje, la cual no recluta ni utiliza completamente en su vida instrumental ni en actividades de la vida diaria. No ha recibido manejo con botox.

En el examen físico previo a la intervención con la terapia de movimiento inducido mediante restricción motora, se encontró que el hemisferio izquierdo estaba sano a nivel motor, con sensibilidad y coordinación. El hemisferio derecho presentaba hiperreflexia con restricción en la abducción del hombro a más de 90°, con fuerza de 4/5, contractura en antebrazo que limitaba la supinación completa, alteración de la pinza tenar y del movimiento fino de la mano derecha y estereognosia alterada en la mano derecha. Presentaba, asimismo, el signo de Babinski unilateral derecho, compromiso de inversión y eversión, fuerza de 3/5, marcha parético-espástica sin balanceo de la extremidad superior derecha. En la escala Fugl-Meyer obtuvo 40 de 66 puntos y en la de Brunnstrom se clasificó en estadio 4.

Entre el 10 y el 21 de octubre del 2011 se le trató según el protocolo de la terapia de movimiento inducido mediante restricción motora. El paciente acumuló en 12 días 50 horas de rehabilitación motora intensiva, controlada y supervisada en su hemisferio derecho, y 12 días de restricción (bloqueo o inmovilización) de su extremidad superior izquierda.

Como parte del protocolo de rehabilitación neurológica, se tomaron imágenes de resonancia con un equipo que opera a 1,5 T (Siemens, Erlangen) antes y después del tratamiento. Se obtuvieron imágenes volumétricas potenciadas en T1 (*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*, MP-RAGE), imágenes de difusión para tractografía (12 direcciones), imágenes de resonancia funcional con el paciente en reposo (fcMRI) y con

el paciente haciendo movimientos de pinza con la mano derecha (IRMf), tarea motora que consiste en 12 segmentos de 20 segundos, en la mitad de los cuales el paciente permanece en reposo y en la otra mitad hace los movimientos de pinza.

El análisis cuantitativo de las imágenes funcionales en reposo se hace con la herramienta MELODIC y se obtienen 75 componentes independientes de los cuales un experto extrae la red motora mediante inspección visual, siguiendo dos criterios (19): ubicación de la activación alrededor del surco central y una señal BOLD de baja frecuencia.

Los tractos se analizan con la herramienta Med-INRIA, que permite la definición manual y, a partir de mapas de activación por IMRf de regiones de interés para la construcción de los tractos, la cuantificación de la cantidad de fibras y de los diferentes coeficientes que se pueden obtener a partir del tensor de difusión (Toussaint N, Souplet JC, Fillard P. Medinria: Medical image navigation and research tool by INRIA. Proceedings of MICCAI Workshop on Interaction in Medical Image Analysis and Visualization, 2007).

Los mapas de activación de la tarea activa se obtienen usando la herramienta de mapeo estadístico paramétrico (Statistical Parametric Mapping 8) con un umbral de corrección estadística FWE (*family-wise error*) de 0,05 (20).

En la primera fase del protocolo de rehabilitación neurológica es importante evaluar el grado de integridad del tracto córticoespinal y de la red sensitivomotora, factores que tienen impacto en el pronóstico positivo después de la terapia de

movimiento inducido mediante restricción motora (8,15,16). Para estudiar los cambios producidos por el tratamiento, se evalúan mediante IRMf los cambios en el patrón de activación cuando el paciente realiza la tarea motora.

Las imágenes volumétricas permitieron observar la pérdida global de volumen en el hemisferio izquierdo y la extensa zona de encefalomalacia en la región temporal posterior y parietal izquierda (figura 1). También, se notó una asimetría en el tallo cerebral con disminución de su porción izquierda, lo que indica la presencia de procesos de degeneración walleriana por pérdida de fibras de sustancia blanca del tracto córticoespinal izquierdo, efecto que se evidenció en las imágenes de la tractografía (figura 2). Mediante tractografía cuantitativa se obtuvo una relación de fibras de 175 y 40 para los hemisferios derecho e izquierdo, respectivamente.

En la ejecución de la tarea motora, movimiento repetitivo de pinza de la mano derecha, se obtuvieron activaciones de la zona de representación de la mano en el giro precentral izquierdo, en el área motora suplementaria y en el hemisferio cerebeloso ipsilateral (figura 3). La ausencia de activación en el hemisferio del lado de la lesión durante la realización de la tarea propuesta permitió tener un primer indicio del correcto funcionamiento de los mecanismos que regulan la red sensitivomotora (14). La figura 4 muestra cómo se utilizaron los resultados del estudio funcional para extraer los tractos que cruzan la región de activación en el giro precentral. Este análisis permitió relacionar la activación con las fibras del tracto córticoespinal.

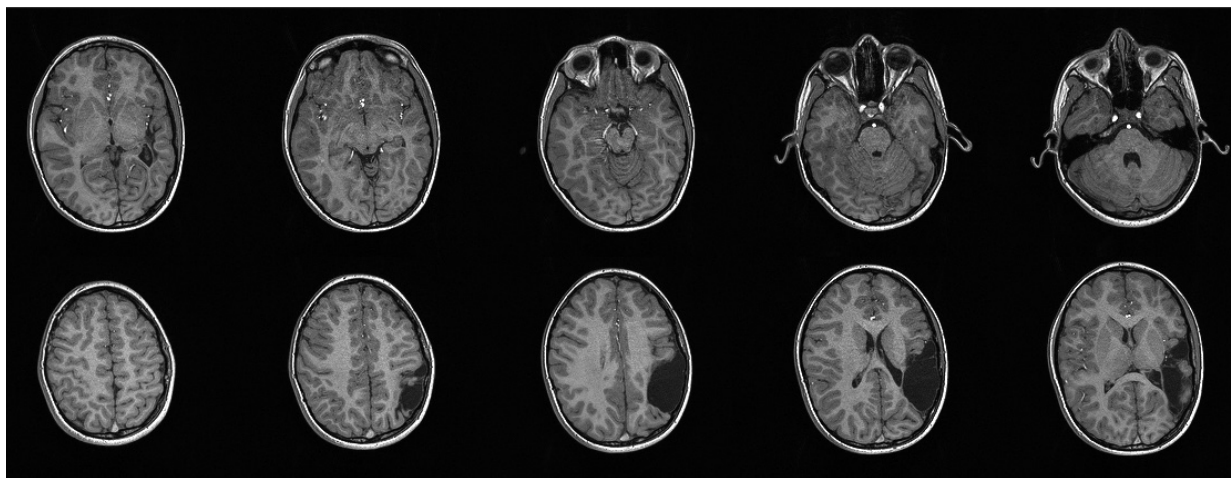


Figura 1. Pérdida global de volumen y zona de encefalomalacia en el hemisferio izquierdo

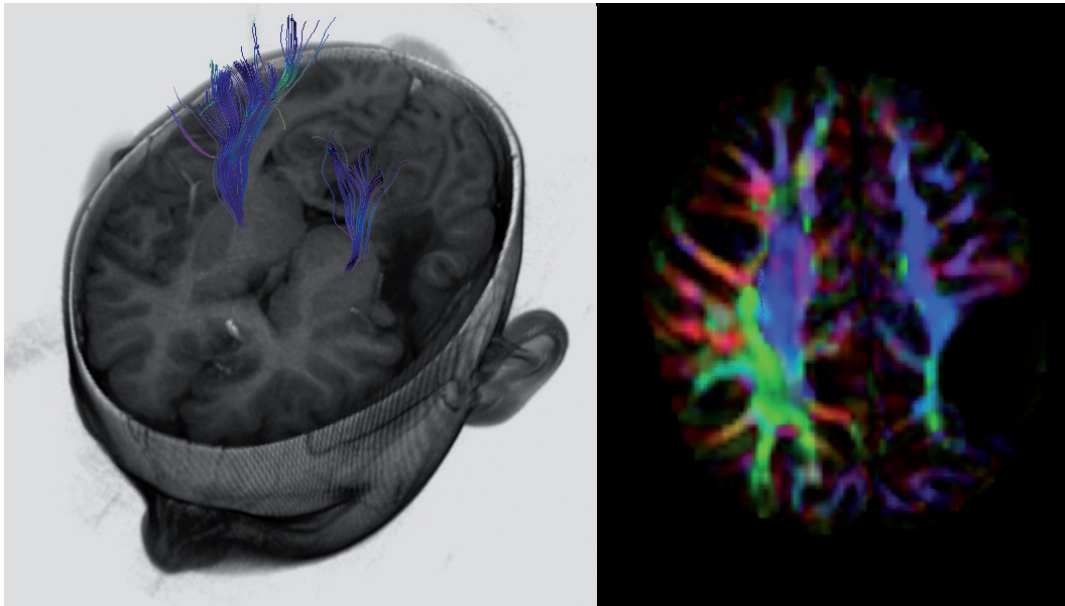


Figura 2. Distribución de las fibras del tracto córticoespinal; se puede apreciar la disminución de las fibras del hemisferio izquierdo.

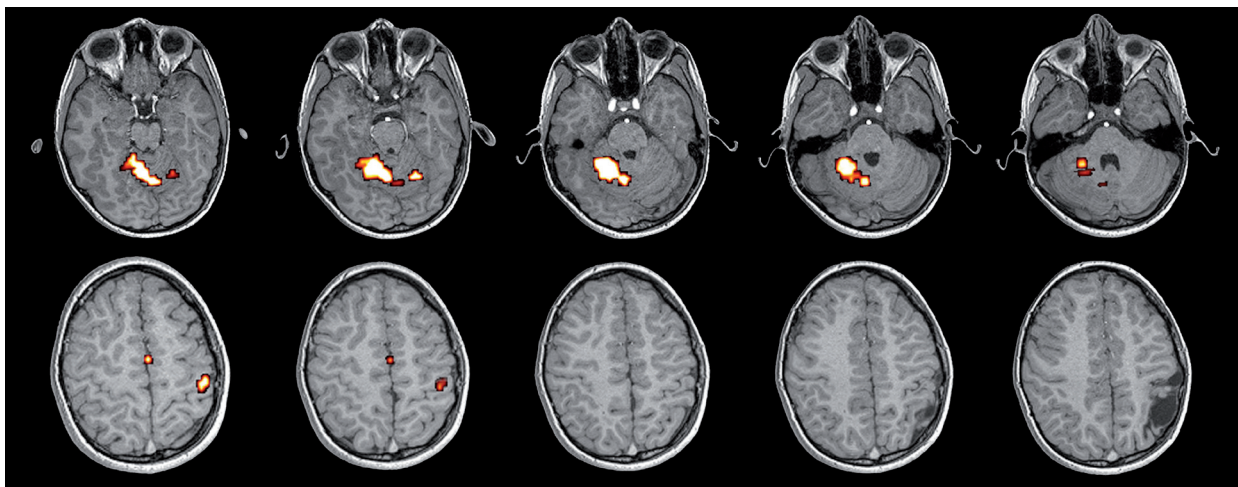


Figura 3. Activación previa al tratamiento para la tarea motora de la mano derecha

Mediante el análisis de componentes independientes (Calhoun VD, Adali T, Hansen JC, Larsen J, Pekar JJ. ICA of fMRI: An overview. Proceedings of the International Workshop on Independent Component Analysis and Blind Signal Separation, Nara, Japan, 2003), se elaboraron mapas de las regiones sensitivomotoras a partir de las imágenes de fcMRI (figura 5). Este estudio permitió ver un patrón de actividad bilateral, lo que representa un factor de buen pronóstico para la rehabilitación e involucra zonas motoras primarias y suplementarias.

Descripción del paciente después del tratamiento

En el examen físico al final de la intervención con terapia de movimiento inducido mediante restricción motora, se encontró lo siguiente: hemicuerpo izquierdo sano; en hemicuerpo derecho, arcos de movimiento de hombro completos, fuerza 5/5, aumento de 30° en la supinación del antebrazo y la mano derecha; recuperación de la pinza manual con oposición completa de pulgar; ausencia del signo de Babinski; mejoría en la inversión y eversión

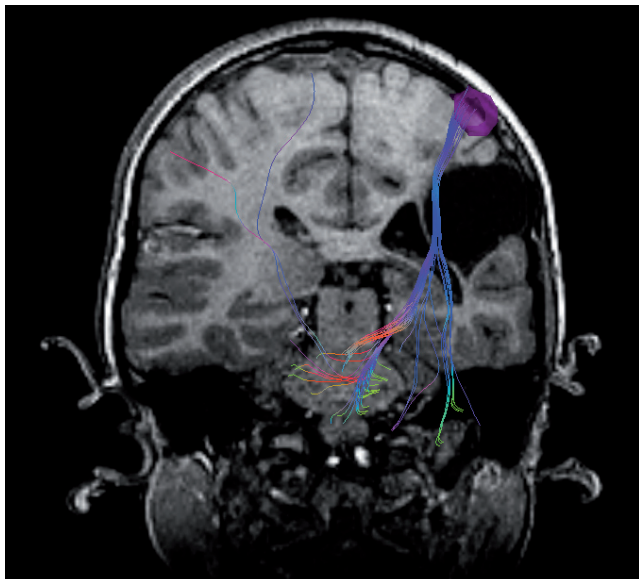


Figura 4. Tractos relacionados con la activación en el giro precentral izquierdo durante la ejecución de la tarea motora de la mano derecha, antes de la terapia de movimiento inducido mediante restricción motora

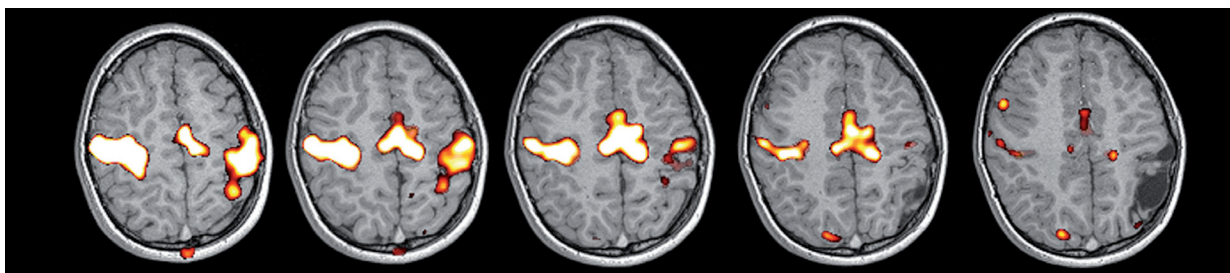


Figura 5. Imagen de la red sensitivomotora obtenida antes de la terapia de restricción motora

del pie derecho con fuerza de 4/5; marcha sin patrón parético-espástico con balanceo de ambas extremidades superiores; en la escala Fugl-Meyer la puntuación fue 60 de 66, y en la clasificación de Brunnstrom el estadio fue 5.

La madre y el paciente reportaron una mejoría subjetiva con respecto al estado previo del niño de 80 % después de la terapia de movimiento inducido mediante restricción motora.

En cuanto a la tarea motora de la mano derecha, se presentó activación en el giro precentral izquierdo, con un incremento en la cantidad de vóxeles activos de 95 % comparado con el estudio previo al tratamiento. También hubo activación en el hemisferio cerebeloso derecho, aunque con una reducción de 65 % en la cantidad de vóxeles activos con respecto al estudio anterior a la terapia. No hubo activación de la zona motora suplementaria ni del hemisferio cerebral derecho. La figura 6 muestra los resultados de la IRMf y, la figura 7, la cantidad de fibras obtenidas para

este nuevo patrón de activación posterior a la intervención con terapia de movimiento inducido mediante restricción motora.

No se encontraron cambios en la conectividad en reposo después del tratamiento. En su lugar, se verificó que la red sensitivomotora encontrada en la etapa previa cubría las activaciones corticales obtenidas con la tarea motora antes y después de la terapia. En la figura 8 se muestra la superposición de las activaciones mediante fcMRI (rojo) e IRMf (círculo amarillo) antes de la terapia y después de esta (azul).

Conclusiones

La versatilidad que ofrece la resonancia magnética permite conocer el estado funcional y estructural del cerebro, lo cual genera nuevas posibilidades de diagnóstico y pronóstico en el estudio de pacientes que son sometidos a rehabilitación neurológica. De esta manera, la rehabilitación neurológica puede cuantificarse y develar ciertos procesos dinámicos

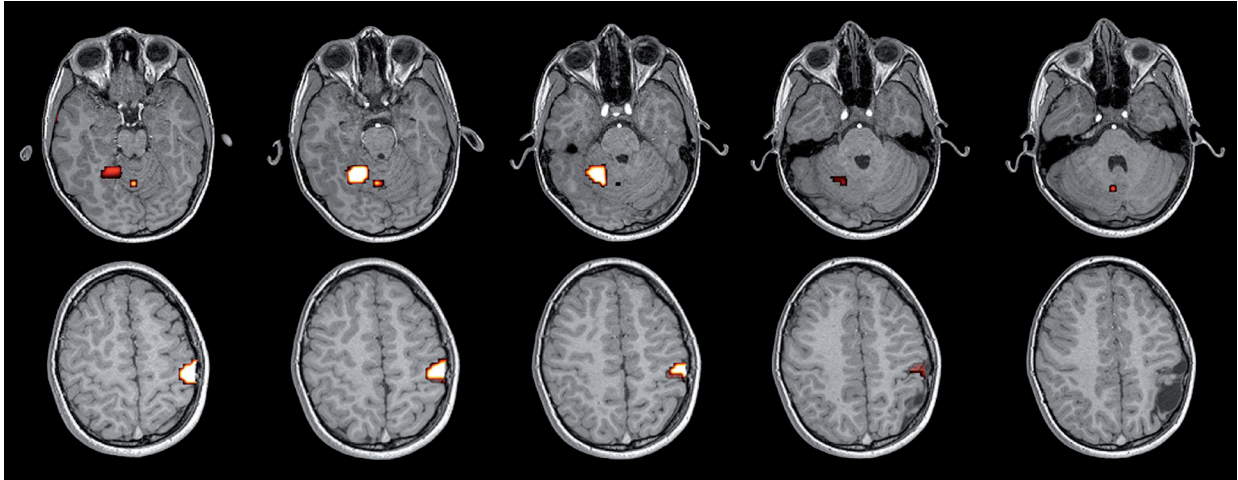


Figura 6. Activación posterior al tratamiento para la tarea motora con la mano derecha

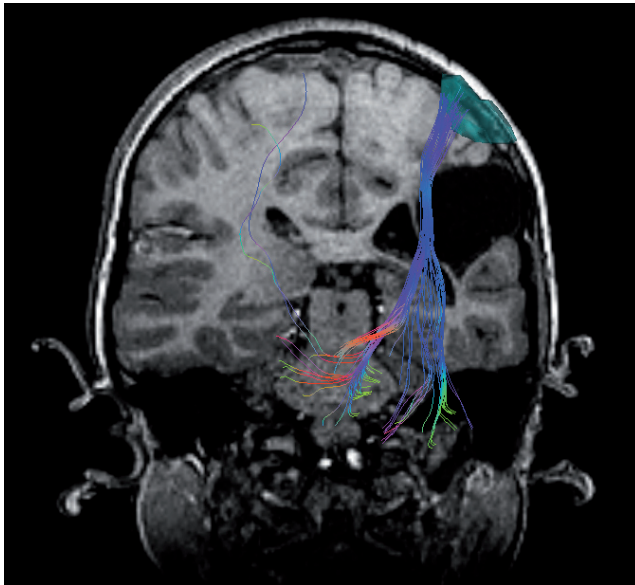


Figura 7. Tractos relacionados con la activación en el giro precentral izquierdo durante la ejecución de la tarea motora de la mano derecha, antes de la terapia de movimiento inducido mediante restricción motora

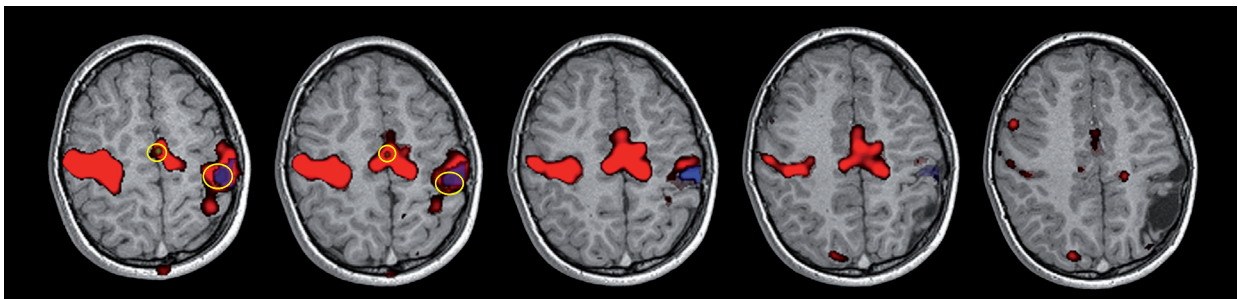


Figura 8. Superposición de las activaciones encontradas por fcMRI y por las tareas motoras; se ve que la red sensitivo-motora (en rojo) cubre las zonas activadas mediante el movimiento de la mano derecha detectadas en las dos sesiones de resonancia magnética.

de plasticidad neuronal posteriores a la lesión que posee el sistema nervioso central. El procesamiento de las neuroimágenes y la posibilidad de fusionar los resultados de los diversos estudios, permiten tener una visión más integral del funcionamiento cerebral en las diferentes etapas de los procesos y de las técnicas de rehabilitación neurológica que, en este caso, se aplicaron para una lesión neurológica central.

Los cambios vistos por imágenes de IRMf en las tareas activas antes y después de la terapia de restricción motora están relacionados con los cambios clínicos observados: aumento de activación en la corteza motora primaria que se correlacionó con el aumento de la velocidad de ejecución de la tarea (1), es decir que después de dicha terapia, el paciente realizó el movimiento de pinza tenar con mano derecha de una manera más rápida. La cantidad de activación en la corteza motora suplementaria es inversamente proporcional al grado de entrenamiento que un individuo tenga en una tarea motora (21). Dado que este tipo de fisioterapia consta de un conjunto de ejercicios motores, esta se podría concebir como un entrenamiento en la realización de ciertos movimientos funcionales, factor que explica la desaparición de la activación en dicha región cerebral. Por último, el cerebelo está relacionado con la mejora del desempeño en tareas motoras (22) simples y, si se aumenta la participación de la corteza motora primaria, se requiere una menor participación del cerebelo en su correcta ejecución o corrección, complemento o respaldo.

La conectividad funcional encontrada mediante el análisis de la señal en reposo, permitió conocer hasta qué punto la integridad de la red sensitivomotora estableció un sustrato sobre el cual se pudieron producir los demás cambios funcionales. El hecho de que no se hubieran encontrado cambios posteriores al tratamiento en dicha red y que la existente cubriera las activaciones obtenidas mediante la tarea motora antes y después de la terapia, implica que sus efectos funcionales se manifestaron en la conectividad sensitivomotora existente.

Las imágenes de ITD y la tractografía son las únicas modalidades de imágenes disponibles para estudiar el estado de las conexiones de la sustancia blanca y su uso en el circuito motor se ha reportado en diferentes estudios (23,24). Dada la importancia que tiene la existencia de vías de comunicación para el flujo de información cerebral, el aporte de

la tractografía tiene un valor único, pues permite detectar su existencia. Sin la existencia de un tracto córticoespinal en el hemisferio de la lesión, la relación de los cambios detectados por IRMf con los cambios clínicos no tendría el mismo peso o, incluso, ninguno.

Así mismo, se presentó la relación entre las zonas de activación y las fibras obtenidas observadas por medio de la tractografía. Se debe tener presente que la tractografía no permite saber cuáles fibras son aferentes y cuáles eferentes y, aunque esto es un factor limitante de la técnica, no se debe pasar por alto la utilidad que tiene la fusión de ambos estudios en aplicaciones como el mapeo cerebral y la planeación de neurocirugías (25,26).

La reorganización cerebral es un fenómeno dinámico que depende de varios procesos neuronales de orden estructural, sináptico, químico, molecular, genómico y proteómico. Incluso, los procesos o mecanismos de recuperación motora son diferentes cuando se trata de un infarto con mayor compromiso cortical que cuando se trata de uno con mayor afección subcortical, o de una recuperación espontánea en las fases iniciales comparada con la recuperación tardía inducida por algún procedimiento terapéutico (27).

El presente trabajo muestra el valor de las técnicas funcionales, de la tractografía, la fMRI y la IRMf para la evaluación de los cambios cerebrales en un paciente sometido a una terapia de movimiento inducido mediante restricción motora. El análisis presentado brinda información del estado cerebral antes y después de la terapia y la forma en que se correlaciona con los indicadores clínicos. La existencia de un sustrato funcional, evidenciado por las técnicas de neuroimágenes avanzadas, permite predecir un aumento de funciones después de la terapia, de manera que este tipo de análisis puede ayudar en la evaluación del pronóstico de pacientes candidatos a recibirla.

Todo parece indicar que el tejido nervioso es dinámico y que tal dinamismo, como en el caso de las redes sensitivomotoras, demuestra la plasticidad cerebral. La plasticidad neuronal es un proceso continuo de remodelación de los mapas neurosinápticos, que optimiza el funcionamiento de las redes neuronales durante la ontogenia y el envejecimiento posterior a un daño central o periférico del sistema nervioso (28,29), como se describió en este caso mediante el uso de técnicas de neuroimágenes avanzadas.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tuvo vinculación con alguna actividad que pudiera generar conflicto de intereses.

Financiación

El desarrollo del artículo no contó con recursos de entidades nacionales ni internacionales.

Referencias

1. **Stippich C.** Introduction to presurgical functional MRI. En: Stippich C, editor. *Clinical functional MRI: Presurgical functional neuroimaging*. Secaucus, NJ: Springer; 2007. p. 261-393.
2. **Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, et al.** Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:13040-5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0905267106>
3. **Kokkonen SM, Nikkinen J, Remes J, Kantola J, Starck T, Haapea M, et al.** Preoperative localization of the sensorimotor area using independent component analysis of resting-state fMRI. *Magn Reson Imaging*. 2009;27:733-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2008.11.002>
4. **Zhang D, Johnston JM, Fox MD, Leuthardt EC, Grubb RL, Chicoine MR, et al.** Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with fMRI: Initial experience. *Neurosurgery*. 2009;65(Suppl.):226-36. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000350868.95634.CA>
5. **Martino J, Honma SM, Findlay AM, Guggisberg AG, Owen JP, Kirsch HE, et al.** Resting functional connectivity in patients with brain tumors in eloquent areas. *Ann Neurol*. 2011;69:521-32. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22167>
6. **Shimony JS, Zhang D, Johnston JM, Fox MD, Roy A, Leuthardt EC.** Resting state spontaneous fluctuations in brain activity: A new paradigm for presurgical planning using fMRI. *Acad Radiol*. 2009;16:578. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2009.02.001>
7. **Carter AR, Shulman GL, Corbetta M.** Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function? *Neuroimage*. 2012;62:2271-80. <http://dx.doi.org/10.1016/10.1016/j.neuroimage.2012.02.070>
8. **Carter AR, Astafiev SV, Lang CE, Connor LT, Rengachary J, Strube MJ, et al.** Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Ann Neurol*. 2010;67:365-75. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21905>
9. **Seitz RJ.** Cerebral reorganization after sensorimotor stroke. En: Barnes M, Dobkin B, Bogousslavsky J, editors. *Recovery after stroke*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 88-123.
10. **Grefkes C, Fink GR.** Reorganization of cerebral networks after stroke: New insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain*. 2011;134(Pt.5):1264-76. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awr033>
11. **Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, Dafotakis M, Kust J, Karbe H, et al.** Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2008;63:236-46. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21228>
12. **Yao J, Chen A, Carmona C, Dewald JP.** Cortical overlap of joint representations contributes to the loss of independent joint control following stroke. *Neuroimage*. 2009;49:490-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008>
13. **Johnston KC, Wagner DP, Haley EC Jr, Connors AF Jr.** Combined clinical and imaging information as an early stroke outcome measure. *Stroke*. 2002;33:466-72. <http://dx.doi.org/10.1161/hs0202.102881>
14. **Saver JL, Johnston KC, Homer D, Wityk R, Koroshetz W, Truskowski LL, et al.** Infarct volume as a surrogate or auxiliary outcome measure in ischemic stroke clinical trials. The RANTTAS investigators. *Stroke*. 1999;30:293-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.2.293>
15. **Johansen-Berg H, Scholz J, Stagg CJ.** Relevance of structural brain connectivity to learning and recovery from stroke. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:146. <http://dx.doi.org/10.3389/fnsys.2010.00146>
16. **Ward NS, Newton JM, Swayne OBC, Lee L, Thompson AJ, Greenwood RJ, et al.** Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain*. 2006;129(Pt.3):809-19. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl002>
17. **Jang SH.** A review of diffusion tensor imaging studies on motor recovery mechanisms in stroke patients. *Neuro Rehabilitation*. 2011;28:345-52. <http://dx.doi.org/10.3233/NRE-2011-0662>
18. **Reiss AP, Wolf SL, Hammel EA, McLeod EL, Williams EA.** Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT): Current perspectives and future directions. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:159391. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/159391>
19. **Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM.** Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2005;360:1001-13. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2005.1634>
20. **Ashburner J.** SPM: A history. *Neuroimage*. 2012;62:791-800. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.025>
21. **Ohara S, Ikeda A, Kunieda T, Yazawa S, Baba K, Nagamine T, et al.** Movement-related change of electrocorticographic activity in human supplementary motor area proper. *Brain*. 2000;123:1203-15. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/123.6.1203>
22. **Doyon J, Laforce R Jr, Bouchard G, Gaudreau D, Roy J, Poirier M, et al.** Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the automatization of a repeated visuomotor sequence of movements. *Neuropsychologia*. 1998;36:625-41. [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00168-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00168-1)
23. **Ahn S, Lee S-K.** Diffusion tensor imaging: Exploring the motor networks and clinical applications. *Korean J Radiol*. 2011;12:651-61. <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2011.12.6.651>
24. **Rowe JB, Siebner HR.** The motor system and its disorders. *Neuroimage*. 2012;61:464-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.042>
25. **Stufflebeam SM, Rosen B.** Mapping cognitive function. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007;17:469-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2007.07.005>

26. **Ellis MJ, Rutka JT, Kulkarni AV, Dirks PB, Widjaja E.** Corticospinal tract mapping in children with ruptured arteriovenous malformations using functionally guided diffusion-tensor imaging. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9:505-10. <http://dx.doi.org/10.3171/2012.1.PEDS11363>
27. **Machado S, Cunha M, Velasques B, Minc D, Teixeira S, Domingues CA, et al.** Sensorimotor integration: Basic concepts, abnormalities related to movement disorders and sensorimotor training-induced cortical reorganization. *Rev Neurol.* 2010;51:427-36.
28. **Duffau H.** Brain plasticity: From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci.* 2006;13:885-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2005.11.045>
29. **Duffau H.** Does post-lesional subcortical plasticity exist in the human brain? *Neurosci Res.* 2009;65:131-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2009.07.002>