

A PLASTICIDADE DO CÓRTEX CEREBRAL HUMANO

Alvaro Pascual-Leone, Amir Amedi, Felipe Fregni, and Lotfi B. Merabet
 Center for Non-Invasive Brain Stimulation, Department of Neurology, Beth Israel
 Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02215;
 email: apleone@bidmc.harvard.edu

The Plastic Human Brain Cortex
 Annual Review of Neuroscience
 Vol. 28: 377-401 (Volume publication date July 2005)
 (doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216) Full Text

Tradução: Pedro Lourenço Gomes

Acrônimos:

ICF: intracortical facilitation – facilitação intracortical

LOtv: lateral-occipital tactile visual area – área visual tátil occipital lateral

M1: motor cortex - córtex motor

PMA: premotor area – área pré-motora

PMd: dorsal premotor cortex – córtex pré-motor dorsal

S1: somatosensory cortex – córtex somatossensório

SMA: supplementary motor area – área motora suplementar

SPECT: single photon emission computerized tomography - tomografia computadorizada por emissão de fóton único

TMS: transcranial magnetic stimulation – estimulação magnética transcraniana

ABSTRACT/RESUMO

A plasticidade é uma propriedade intrínseca do cérebro humano e representa uma invenção da evolução para capacitar o sistema nervoso para escapar das restrições de seu próprio genoma e assim adaptar-se a pressões ambientais, mudanças fisiológicas e experiências. Flutuações dinâmicas na potência de conexões pré-existentes através de redes neurais distribuídas, modificações na coerência córtico-cortical e córtico-subcortical relacionada a tarefas e modificações na correspondência referente ao comportamento e à atividade neural ocorrem em resposta a modificações do input aferente ou da demanda eferente. Tais modificações rápidas e contínuas podem ser seguidas pelo estabelecimento de novas conexões através do crescimento e da arborização dendríticos (*dendritic growth and arborization*). Entretanto, elas trazem o perigo de que o padrão evolutivo da ativação neural possa por si mesmo levar a um comportamento anormal. A plasticidade é o mecanismo de desenvolvimento e aprendizado, tanto quanto é a causa de patologias. O desafio que enfrentamos é aprender o suficiente sobre os mecanismos da plasticidade para que os possamos modular e alcancemos o melhor resultado comportamental possível em uma dada situação.

O CONCEITO DE PLASTICIDADE

“Plástico” deriva do grego πλαστός (plastos), que significa moldado. De acordo com o Oxford English Dictionary, ser plástico refere-se à habilidade de passar por mudanças de forma. William James (1890), em *The Principles of Psychology*, foi o primeiro a introduzir o termo ‘plasticidade’ nas neurociências em referência à susceptibilidade do comportamento humano para modificação.

Plasticidade [...] significa a posse de uma estrutura débil o bastante para ceder a uma influência, mas forte o bastante para não ceder tudo de uma só vez. Cada fase relativamente estável de equilíbrio em tal estrutura é marcada pelo que podemos chamar de um novo conjunto de hábitos. A matéria orgânica, especialmente o tecido nervoso, parece provida de um grau extraordinário de plasticidade desse tipo; e assim podemos estabelecer sem hesitação como nossa primeira proposta o seguinte: que os fenômenos do hábito nos seres vivos se deve à plasticidade (p. 68).

Alguns anos mais tarde, Santiago Ramón y Cajal (1904), em *Textura del Sistema Nervioso*, argumentou que a mutabilidade comportamental deve ter uma base anatômica no cérebro, e assim estendeu a noção de plasticidade para o substrato neural. Considerando a aquisição de novas habilidades, escreveu Cajal:

O trabalho de um pianista [...] é inacessível para o homem leigo, já que a aquisição de novas habilidades requer muitos anos de prática mental e física. Para entender plenamente este complexo fenômeno é necessário admitir, além do reforço de vias orgânicas pré-estabelecidas, a formação de novas vias por ramificação e crescimento progressivo da arborização dendrítica (NT - arborización dendrítica) e dos terminais nervosos (p. 296).

Nós argumentamos que a plasticidade é uma propriedade intrínseca do sistema nervoso conservada por toda a vida, e que não é possível entender a função psicológica normal nem as manifestações ou conseqüências da doença sem invocar o conceito de plasticidade cerebral. O cérebro, enquanto fonte do comportamento humano, é moldado projetivamente por modificações e pressões do meio ambiente, mudanças fisiológicas e experiências. Este é o mecanismo para a aprendizagem, o crescimento e o desenvolvimento – modificações no input de qualquer sistema neural, ou nas metas ou exigências de suas conexões eferentes, levam a uma reorganização do sistema que poderia ser demonstrável nos níveis de comportamento, anatomia e fisiologia, até os níveis celulares e moleculares.

Portanto, a plasticidade não é um estado ocasional do sistema nervoso; ao invés, é o estado contínuo normal do sistema por toda a duração da vida. Uma descrição completa e coerente de qualquer teoria sensorial ou cognitiva tem que inserir em sua estrutura o fato de que o sistema nervoso, e particularmente o cérebro, passa por contínuas mudanças em resposta a modificações em seus aferentes de input e metas de output. Implícito na noção comumente aceita de plasticidade está o conceito de que há um ponto de partida definível após o qual se pode ser capaz de registrar e avaliar a mudança. De fato, não há tal ponto de início porque qualquer evento atinge um alvo móvel, isto é, um cérebro passando por constantes mudanças acionadas por eventos anteriores ou resultando de uma atividade de remodelagem intrínseca. Portanto, não deveríamos conceber o cérebro como um objeto estacionário capaz de ativar uma torrente de mudanças que chamamos de plasticidade, nem como um fluxo ordenado de eventos guiados pela plasticidade. Ao invés, devemos pensar o sistema nervoso como uma estrutura continuamente em mudança, da qual a plasticidade é uma propriedade integral e conseqüência obrigatória de cada input sensorial, ato motor, associação, sinal de recompensa, plano de ação, ou percepção (*awareness*). Nesta estrutura, noções tais como processos psicológicos enquanto distintos das funções ou disfunções de base orgânica cessam de ser informativas. O comportamento levará a modificações no sistema de circuitos do cérebro, assim como mudanças no sistema de circuitos do cérebro levarão a modificações do comportamento.

O correspondência da modificabilidade comportamental (James 1890) e da plasticidade cerebral (Cajal 1904) não se dá em escala 1:1. Portanto, dependendo das circunstâncias, a

plasticidade neural pode não conferir qualquer modificação perceptível no output comportamental do cérebro, pode levar a modificações demonstradas apenas sob condições especiais de teste, ou pode ocasionar modificações comportamentais que forcem o paciente a procurar assistência médica. Pode haver perda de uma habilidade comportamental adquirida previamente, liberação de comportamentos normalmente suprimidos no cérebro não lesionado, tomada de uma função perdida por sistemas vizinhos (ainda que talvez incompletamente ou através de estratégias e computações diferentes), ou o surgimento de novos comportamentos que podem se revelar adaptativos ou inadaptativos para o indivíduo. A plasticidade em nível neural não diz nada sobre a questão da modificação comportamental, e por certo não implica necessariamente em recuperação funcional ou mesmo modificação funcional. O desafio que enfrentamos é aprender o suficiente sobre os mecanismos da plasticidade e as relações de correspondência entre a atividade cerebral e o comportamento para sermos capazes de dominá-los, suprimindo modificações que possam levar a comportamentos indesejados, acelerando ou aperfeiçoando ao mesmo tempo aquelas que resultem em benefício comportamental para o sujeito ou paciente.

Nesta revisão, nós primeiro discutimos mecanismos de plasticidade e estratégias para sua modulação no sistema motor durante a aquisição de habilidades motoras a a recuperação de função após um AVE (Acidente Vascular Encefálico, para *stroke*). Então nos concentramos na plasticidade intermodal (*crossmodal*) que acompanha a perda sensorial, isto é, cegueira, para ilustrar a natureza fundamental da plasticidade e enfatizar os princípios aplicáveis por entre os sistemas.

MODIFICAÇÕES EM DUAS ETAPAS

Cajal (1904) previu que com a aquisição de novas habilidades o cérebro se modificaria através de um rápido reforço de vias orgânicas pré-estabelecidas e de uma formação posterior de novas vias. Nós hipotetizamos que o primeiro destes processos é de fato um requisito necessário para o desenvolvimento do segundo. A formação de novas vias só é possível depois do reforço inicial de conexões pré-existentes. Portanto, a gama de mudanças plásticas possíveis é definida por conexões existentes, que são o resultado do desenvolvimento neural geneticamente controlado e eventualmente diferentes entre os indivíduos. O reforço de conexões existentes, por outro lado, é consequência de influências ambientais, do input aferente e da demanda eferente.

Estes dois estágios da plasticidade são ilustrados pelo seguinte experimento ([Pascual-Leone 1996](#), [Pascual-Leone et al. 1995](#)). Sujeitos normais foram ensinados a tocar com uma das mãos um exercício para cinco dedos no teclado de um piano conectado a uma interface musical computadorizada. Os sujeitos recebiam instruções para tocar a seqüência de movimentos dos dedos fluentemente, sem pausas, e sem pular qualquer tecla, enquanto prestavam especial atenção em manter constantes o toque das teclas e também a duração de cada toque. Um metrônomo forneceu um tempo de 60 batidas por minuto, que os sujeitos deviam acompanhar enquanto executavam o exercício com feedback auditivo. Os sujeitos foram estudados em cinco dias consecutivos, e em cada dia tinham uma sessão de treinamento de duas horas seguida por um teste. O teste consistia na execução de 20 repetições do exercício dos cinco dedos. O número de erros seqüenciais diminuiu, e a duração, precisão e variabilidade dos intervalos entre os toques nas teclas melhorou significativamente no decurso dos cinco dias. Antes da primeira sessão prática do primeiro dia do experimento, e depois diariamente, usamos estimulação magnética transcraniana (TMS) para mapear as áreas corticais motoras ligadas ao flexor dos dedos e aos músculos extensores bilateralmente. À medida que o desempenho dos sujeitos melhorou, o limite de ativação da TMS do flexor dos dedos e dos músculos extensores diminuiu rapidamente.

Mesmo considerando-se esta mudança de limite, o tamanho da representação cortical para os dois grupos de músculos aumentou significativamente. Entretanto, este aumento só pôde ser demonstrado quando os estudos de correspondência cortical foram conduzidos depois de um período de descanso de 20 a 30 minutos depois da sessão de treino (e do teste) (Pascual-Leone 1996). Nenhuma modulação foi notada nos mapas de output quando eles foram obtidos antes de cada sessão diária de treinamento.

Notavelmente, o treino mental resultou em uma reorganização dos outputs motores similar àquela observada no grupo de sujeitos que treinaram os movimentos fisicamente. A estimulação mental dos movimentos ativa algumas das mesmas estruturas neurais centrais requeridas para o desempenho dos movimentos reais ([Roland et al. 1987](#), [Decety & Ingvar 1990](#)). Sendo assim, apenas o treino mental pode ser suficiente para promover a modulação plástica dos circuitos neurais, colocando os sujeitos em vantagem por causa de um aprendizado mais rápido com um treinamento físico mínimo, presumivelmente tornando mais fácil o reforço das conexões existentes e talvez acelerando o processo de emergência e consolidação de memórias.

Quando o nível quase perfeito de desempenho foi alcançado ao final de uma semana de treino diário, os sujeitos foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. O grupo 1 continuou o treino diário do mesmo exercício de piano durante as próximas quatro semanas. O grupo 2 parou de treinar. Durante as quatro semanas de acompanhamento, os mapas de output cortical dos músculos flexor e extensor dos dedos foram obtidos em todos os sujeitos às segundas-feiras (antes da primeira sessão de treino daquela semana do grupo 1), e às sextas-feiras (depois da última sessão de treinamento da semana do grupo 1). No grupo que continuou treinando (grupo 1), os mapas de output cortical obtidos nas sextas-feiras apresentaram um pico inicial e eventualmente um lento decréscimo de tamanho, a despeito de uma melhora contínua no desempenho. Por outro lado, os mapas obtidos às segundas-feiras, antes da sessão de treinamento e depois do descanso do fim de semana, apresentavam uma pequena modificação na linha básica, com uma tendência a aumentar de tamanho no decurso do estudo. No grupo 2, os mapas voltaram à linha básica depois da primeira semana de acompanhamento e ficaram estáveis depois disso.

Este experimento revela que a aquisição das habilidades motoras necessárias para o desempenho correto de um exercício de movimento dos cinco dedos está associada à reorganização dos outputs motores corticais dos músculos envolvidos na tarefa. O rápido decurso de tempo na modulação inicial dos outputs motores, através da qual uma dada região do córtex motor pode aumentar reversivelmente sua influência em um agregado neuromotor, é bastante compatível com a revelação de conexões previamente existentes ([Jacobs & Donoghue 1991](#), [Sanes et al. 1992](#)). Sustentando esta noção, as modificações iniciais são bastante transitórias: demonstráveis após o treino, mas retornando à linha básica após o descanso do fim de semana. À medida que a tarefa se torna sobre-aprendida no decurso de cinco semanas, o padrão de ativação cortical para um desempenho ótimo da tarefa se modifica à medida que outras estruturas neurais passam a ter um papel mais dominante no desempenho da tarefa. Nós sugerimos que uma modulação flexível e de curto prazo das vias existentes representa um primeiro e necessário passo que leva a modificações estruturais de longo prazo nas redes intracortical e subcortical à medida que as tarefas se tornam sobre-aprendidas e automáticas. Um número crescente de estudos de neuroimagens sugeriu um processo similar de duas etapas ([Seitz et al. 1990](#); [Grafton et al. 1992](#); [Jenkins et al. 1994](#); [Karni et al. 1995, 1998](#)).

A CORRESPONDÊNCIA RAPIDAMENTE MUTANTE ENTRE A ATIVIDADE CEREBRAL E O COMPORTAMENTO

O comportamento é a manifestação do funcionamento coordenado de todo o sistema nervoso. À medida em que uma via de output para manifestação do comportamento for preservada (mesmo se vias alternativas precisarem ser reveladas ou facilitadas), mudanças na atividade através de uma rede neural distribuída podem ser capazes de estabelecer novos padrões de ativação cerebral e de sustentar uma função. Estas idéias são ilustradas pelo seguinte experimento. Pedimos a sujeitos normais que abrissem e fechassem o punho deliberadamente a um ritmo estabelecido por eles mesmos a cada segundo, enquanto era feita uma tomografia funcional (fMRI). Em comparação com o período de inatividade, durante o movimento houve uma ativação significativa do córtex motor (M1) contralateral à mão em movimento, e do córtex motor suplementar rostral (SMA). Se a atividade do córtex motor for modificada por uma TMS repetitiva, o padrão de ativação cerebral se modifica à medida que a integridade comportamental se mantém. A aplicação de uma TMS lenta e repetitiva no M1 contralateral (que supostamente suprime a ativação neuronal; [Walsh & Pascual-Leone 2003](#)) resulta em uma ativação aumentada da SMA rostral e do M1 ipsilateral à mão em movimento. Por outro lado, uma crescente excitabilidade no M1 contralateral (com a aplicação de TMS rápida e repetitiva) leva a uma diminuição na ativação da SMA rostral.

Lee et al. (2003), em um estudo muito elegante que combinava TMS e PET, produziram evidências que sustentaram estas idéias e ampliaram estas evidências, revelando as mudanças na conectividade córtico-cortical e córtico-subcortical responsáveis pelas modificações dos padrões de ativação cortical. Após a rTMS, foram verificados aumentos tarefa-dependentes de rCBF durante o movimento do córtex motor primário diretamente estimulado e do córtex pré-motor dorsal no hemisfério não estimulado, ao passo que o desempenho motor continuou inalterado. Análises de conectividade positiva mostraram que após a rTMS ocorre uma remodelagem do sistema motor, com uma conectividade relacionada ao movimento aumentado da SMA e do córtex pré-motor para locais do córtex sensório-motor primário.

Os dois experimentos demonstram que face a uma modificação da atividade do córtex motor (nesses casos, uma interrupção transitória induzida pela rTMS; [Walsh & Pascual-Leone 2003](#)), o desempenho de uma tarefa de movimento relativamente simples pode ser mantido através de um rápido remapeamento operacional das representações motoras, do recrutamento de áreas motoras adicionais e de modificações relacionadas a tarefas na coerência córtico-cortical e córtico-muscular ([Strens et al. 2002](#), [Chen et al. 2003](#), [Lee et al. 2003](#), [Oliviero et al. 2003](#)).

O RISCO DE MUDANÇA E A OPORTUNIDADE DE INTERVENÇÃO

Um sistema capaz de tal reorganização flexível traz o risco de uma modificação indesejada. A crescente demanda pela integração sensório-motora introduz este risco. O treinamento errado ou a demanda excessiva em presença de certos fatores de predisposição (por exemplo, genéticos) podem resultar em um rearranjo cortical indesejado e levar a doenças. A distonia manual de foco em músicos ([Chamagne 2003](#)) é um exemplo de conseqüências patológicas da plasticidade. Examinamos cinco guitarristas utilizando fMRI durante provocação do sintoma distônico por meio de uma guitarra adaptada no magneto (da máquina de tomografia) ([Pujol et al. 2000](#)). Como referência, usamos o padrão de ativação obtido pelos mesmo sujeitos durante outros movimentos de mão e o padrão de outros guitarristas sem distonia durante a execução dos mesmos exercícios na guitarra. Os músicos distônicos, na comparação com ambas as situações de controle, apresentaram uma ativação significativamente maior do córtex sensório-motor primário contralateral que

contrastava com uma fraca e manifesta ativação de áreas pré-motoras. Nossos resultados coincidem com estudos de outros tipos de distonia porque mostram um recrutamento anormal de áreas corticais envolvidas no controle do movimento voluntário. Nosso estudo demonstra que o córtex sensório-motor primário de pacientes com distonia focal é super-ativo quando são testados durante a plena expressão do distúrbio induzido pela tarefa. A implicação é que o mapeamento estabelecido entre atividade cerebral e comportamento é inadequado e definitivamente inadaptativo, dando surgimento a sintomas patológicos. Uma perturbação sensorial ou uma combinação sensório-motora errada podem desempenhar um papel crucial, contribuindo para o estabelecimento de um tal padrão indesejável de ativação cortical ([Hallett 1995](#), [Bara-Jimenez et al. 1998](#), [Elbert et al. 1998](#), [Pantev et al. 2001](#)).

A PLASTICIDADE NA ESTRUTURA DA LESÃO CEREBRAL

É um erro entender que a plasticidade é uma faculdade do cérebro que pode ser ativada em resposta a um AVE para promover a recuperação funcional ou compensar pela função perdida. Antes, a plasticidade está sempre ativa. Depois de uma lesão cerebral, o comportamento (a despeito de ser normal ou de manifestar déficits relacionados à lesão) continua sendo consequência do funcionamento do cérebro todo, e assim, consequência de um sistema nervoso plástico. Os sintomas não são a manifestação da região cerebral lesada, mas a expressão de modificações plásticas no restante do cérebro. Após uma lesão, assim como depois de uma modificação da atividade do córtex motor primário induzida por rTMS, os circuitos motores paralelos podem ser ativados para estabelecerem algum input alternativo para os neurônios motores da coluna vertebral. Estes circuitos paralelos podem se originar da área motora primária (M1) contralateral não danificada, de áreas pré-motoras (PMA) bilaterais, áreas sensório-motoras bilaterais, cerebelo, gânglios basais, etc. Enquanto existirem vias eferentes córtico-vertebrais de output, interações córtico-corticais e córtico-subcórtico-corticais distribuirão o peso através da rede funcional envolvida, procurando estabelecer um mapa de ativação cerebral adequado para o desejado resultado comportamental. Conceitualmente, valeria a pena pensar nos processos que ocorrem após a lesão cerebral e que levam à restauração da função como ajustados a diferentes mecanismos que podem progredir parcialmente em paralelo mas que têm estruturas temporais variáveis. As modificações plásticas iniciais procuram minimizar o dano. É provável que ocorra um rápido progresso das funções de modo disfuncional, mas elementos neuronais não danificados se recuperam após o choque da lesão e os processos de penumbra se resolvem. Elementos neurais parcialmente danificados também podem se recuperar com relativa rapidez após o insulto, contribuindo assim para uma melhora funcional precoce. Os processos subseqüentes, uma vez estabelecido o dano final, envolvem reaprendizagem (mais do que recuperação) e seguirão os dois estágios discutidos acima: desvendamento (*unmasking*) inicial e reforço das vias neurais existentes, e eventualmente o estabelecimento de novas mudanças estruturais.

Estes conceitos podem ser ilustrados pelo exame do papel do córtex motor ipsilateral na recuperação da função motora da mão depois de um derrame. Depois dele há um aumento na excitabilidade do hemisfério não afetado, presumivelmente devido a uma reduzida inibição transcalosa originada no hemisfério danificado e ao uso crescente do hemisfério intato. Diversos estudos demonstraram a crescente excitabilidade cortical do hemisfério não afetado após a lesão. Por exemplo, em pacientes com lesão aguda e cortical a inibição intracortical é diminuída e a facilitação intracortical aumentada no hemisfério não afetado ([Liepert et al. 2000](#)). Além do mais, o impulso inibidor transhemisférico do córtex motor não afetado para o afetado no processo de geração de movimento voluntário é anormal ([Murase et al. 2004](#)). É interessante que a duração do insulto esteja inversamente

correlacionada ao equilíbrio de excitabilidade entre os hemisférios. Uma duração da doença de mais de quatro meses após o início do insulto resulta em uma tendência à normalização da ICF do hemisfério não afetado ([Shimizu et al. 2002](#)).

Após um AVE, de forma aguda, um crescente input inibidor do hemisfério não danificado para o danificado faz sentido conceitualmente se considerarmos que ele é uma manifestação de uma tentativa neural de controlar a atividade perilesional, reduzir a demanda de oxigênio e glicose na penumbra do AVE e assim limitar a extensão da lesão. Entretanto, após uma fase aguda, e uma vez que o dano esteja estável, pareceria melhor que o input na área perilesional fosse de natureza excitatória, para maximizar a capacidade de preservação de neurônios do tecido danificado para que haja output comportamental. Se assim for, em seguida à fase aguda pode-se esperar uma modificação nas interações inter-hemisféricas (e muitas intra-hemisféricas), de inibitórias para excitatórias. Se tal modificação não ocorrer, o efeito funcional resultante pode ser indesejável, com restauração comportamental limitada, em parte devido a persistentes inputs inibitórios do hemisfério intacto para o danificado.

De fato, alguns estudos de neuroimagem demonstram que a ativação de longo prazo e persistente do córtex ipsilateral durante tarefas motoras está associada a resultados motores fracos, ao passo que uma boa recuperação motora está associada a um decréscimo na atividade do córtex sensório-motor primário não afetado e a um acréscimo na atividade do córtex sensório-motor afetado ([Carey et al. 2002](#), [Rossini & Dal Forno 2004](#)). Além disso, o padrão de ativação em pacientes com boa recuperação é similar ao de sujeitos saudáveis ([Ward et al. 2003](#)). Para se explorarem estas questões em maior profundidade são necessários mais estudos longitudinais de pacientes depois de um AVE, e também a correlação das interações hemisféricas com medidas funcionais. Se estiverem corretas, as abordagens neuromoduladoras que visam o hemisfério intacto podem ser úteis para limitar o dano e promover a recuperação após um AVE.

Por exemplo, a supressão do córtex motor ipsilateral através da rTMS lenta ([Pascual-Leone et al. 1998](#), [Maeda et al. 2000](#)) pode melhorar o desempenho motor de pacientes estáveis depois da fase aguda de um AVE. Um ou dois meses após um AVE, Mansur et al. (2005) aplicaram uma rTMS de 0,5 Hz durante 10 minutos no hemisfério não afetado dos pacientes para suprimir a atividade cortical e assim livrar o hemisfério danificado de uma inibição transcalosal potencialmente excessiva. Os resultados deste estudo piloto sustentam a idéia de que uma sobre-atividade do hemisfério não afetado (hemisfério ipsilateral) pode prejudicar a recuperação da função da mão, e a neuromodulação pode ser uma ferramenta interventiva para acelerar esta recuperação. Os achados são consistentes com os resultados de sujeitos normais, cuja ativação do córtex motor ipsilateral sob MRI funcional durante movimentos de mão unilaterais realmente se relaciona primariamente com interações inter-hemisféricas ([Kobayashi et al. 2003](#)), e cuja interrupção da atividade de um hemisfério reduz a inibição transcalosa referente ao hemisfério contralateral e pode certamente melhorar a função motora ipsilateral ([Kobayashi et al. 2004](#)). Entretanto, [Werhahn et al. \(2003\)](#) conduziram um estudo similar para avaliar os efeitos de modulação de uma rTMS de 1 Hz no hemisfério não afetado sobre a mão paralisada e encontraram resultados diferentes. No estudo, a rTMS de 1 Hz no hemisfério poupado não afetava o tamborilar de dedos da mão paralisada numa pequena amostra de cinco pacientes mais de um ano após um AVE. O tempo transcorrido depois do AVE é uma variável crítica a ser considerada. Estudos com amostras maiores de pacientes são necessários para se investigar a questão mais profundamente.

A terapia motora comportamental também pode modificar o equilíbrio da excitabilidade cortical entre os hemisférios, influenciando dessa maneira o resultado. Por exemplo, os efeitos benéficos da terapia de restrição/contenção induzida do movimento (*constraint-induced therapy*) sobre a função motora ([Mark & Taub 2004](#), [Grotta et al. 2004](#)) são obtidos através da imobilização do braço não afetado, o que resulta na redução da excitabilidade do córtex motor contralateral (não atingido) devido à demanda eferente decrescida e ao input aferente ([Liepert et al. 2001](#)). A atividade reduzida do córtex motor não danificado pode diminuir a inibição transcalosal do córtex motor danificado e assim promover a recuperação, em última análise através de mecanismos similares àqueles recrutados pela supressão da excitabilidade cortical através de rTMS lenta.

Por certo a abordagem neuromoduladora alternativa, dirigida perilesionalmente de modo direto para um incremento de excitabilidade do hemisfério danificado, também pode ser cogitada. Resultados de um estudo piloto com primatas sustenta a possibilidade de se usar uma abordagem terapêutica que combine estimulação elétrica peri-infarto com treinamento para reabilitação, para aliviar déficits motores crônicos e promover a recuperação da lesão isquêmica cortical ([Plautz et al. 2003](#)). Experimentos iniciais com estimulação cortical invasiva em humanos apresentam resultados similarmente encorajadores ([Brown et al. 2003](#)). Entretanto, a rTMS não invasiva com parâmetros apropriados também pode ser aplicada para promover a excitabilidade cortical ([Pascual-Leone et al. 1998](#), [Maeda et al. 2000](#), [Huang et al. 2005](#)) e assim exercer efeitos benéficos similares, particularmente se combinada com terapia física. Nesse quadro, a neuroimagem funcional pode ser útil, entre outras coisas, para identificar as áreas perilesionais a serem tratadas ([Baron et al. 2004](#)), e o EEG ou a fMRI podem permitir que os pesquisadores definam com precisão e otimizem os efeitos fisiológicos da TMS ([Bestmann et al. 2004](#)).

Princípios similares de neuromodulação podem ser aplicados na recuperação de AVEs não-motores e outras lesões cerebrais focais, como ilustrado em estudos sobre os efeitos de estimulação cortical na desatenção por déficit de estímulo unilateral (*neglect*) ([Hilgetag et al. 2001](#), [Oliveri et al. 2001](#), [Brighina et al. 2003](#)) ou na afasia ([Knecht et al. 2002](#); [Martin et al. 2004](#); [Naeser et al. 2005a,b](#)). (NT – Neglect está explicado em Rushmore et al. *Functional Circuitry Underlying Visual Neglect*, Brain 2006 129(7):1803-1821; doi:10.1093/brain/awl140. Também Hilgetag et al. explicam (p. 1): “A atenção espacial visual é uma função neural essencial baseada em redes cerebrais de grande alcance que incluem estágios corticais e subcorticais e envolvem proeminentemente o córtex parietal direito. A maior parte das evidências experimentais sobre a extensão e a função dessa rede vem de estudos comportamentais de pacientes com dano cerebral localizado que apresentam déficits na concentração da atenção espacial, quase sempre em direção ao espaço contralesional. Dependendo dos déficits surgirem para estímulos unilaterais apresentados no espaço contralesional ou predominantemente para estímulos bilaterais, tais síndromes têm sido classificadas como *neglect* ou *extinction*, respectivamente.”)

Portanto, a recuperação funcional após uma lesão cerebral focal (por exemplo, um AVE) é essencialmente aprendizagem com uma rede neural parcialmente desordenada. Um mecanismo neural predominante na base da reaprendizagem de habilidades e da preservação de comportamento envolve modificações de contribuições distribuídas ao longo de uma rede neural específica (fundamentalmente, a rede do cérebro saudável engajada na aprendizagem das mesmas habilidades). Interações intra- e particularmente interhemisféricas podem se modificar de inicialmente inibitórias (para minimização do dano) para posteriormente excitatórias (para promoção da recuperação funcional). Mudanças no decurso temporal de tais modificações de conectividade podem resultar no estabelecimento de estratégias de estagnação e limitar a recuperação funcional. Em

definitivo, a ativação de áreas cerebrais que não são ordinariamente recrutadas em sujeitos normais pode representar uma estratégia não-adaptativa que resulta num prognóstico insatisfatório.

O CÓRTEX OCCIPITAL DOS CEGOS

Os princípios básicos da função neural que se aplicam ao sistema motor também deveriam se aplicar aos sistemas sensoriais. Nós nos voltamos agora do sistema motor para o sistema visual e discutimos resumidamente o impacto da perda da visão na função cortical occipital para ilustrar a natureza fundamental da plasticidade.

Nós vivemos em uma sociedade que se vale muito da visão. Portanto, indivíduos cegos têm que fazer reajustes notáveis para interagirem de maneira eficaz com seu meio ambiente. Pode-se imaginar, então, que os indivíduos cegos precisam desenvolver habilidades superiores no uso dos sentidos remanescentes (hipótese compensatória). Entretanto, a cegueira também pode ser a causa de desajustes (hipótese da perda geral). Por exemplo, a perda da visão poderia prejudicar o processamento de informações espaciais/percepção sensorial que é mediado pelos sentidos remanescentes por causa de nossa forte dependência da visão para a aquisição e elaboração de representações formais e espaciais. Contra a hipótese da perda geral, existem evidências de que os indivíduos cegos apresentam habilidades normais e frequentemente superiores em tarefas que implicam tato e audição, em comparação com a população indistinta dos que vêm ([Rauschecker 1995](#); [Hollins & Kelley 1988](#); [Lessard et al. 1998](#); [Van Boven et al. 2000](#); [Gougoux et al. 2004, 2005](#); [Voss et al. 2004](#); [Doucet et al. 2005](#)). Crescentes evidências experimentais sugerem que em pessoas cegas, áreas cerebrais comumente associadas ao processamento de informações visuais são recrutadas de uma maneira intermodal compensatória que pode explicar essas habilidades não-visuais superiores ([Merabet et al. 2005](#), [Theoret et al. 2004](#)).

Phelps et al. (1981) e [Wanet-Defalque et al. \(1988\)](#) estavam entre os primeiros a sugerir que o córtex occipital é ativo nos cegos, e além disso que a puberdade pode representar um importante ponto do desenvolvimento com relação a essa ativação. Utilizando registros de eletroencefalografia (EEG) de potenciais evocados, [Uhl et al. \(1991\)](#) [com confirmação posterior através um estudo de acompanhamento que utilizou tomografia computadorizada por emissão de fóton único, SPECT; [Uhl et al. 1993](#)] apresentaram uma sustentação inicial para a noção da ativação referente a tarefas (táteis) do córtex occipital em sujeitos cegos. [Sadato et al. \(1996, 1998\)](#) empregaram imagens de PET e demonstraram que o córtex visual primário é ativado em sujeitos precocemente cegos desempenhando uma tarefa de leitura em braille. Especificamente, observaram ativação do córtex occipital medial (área 17) com concomitante atividade em áreas extra-estriadas. A ativação do córtex visual primário também ficou evidente nas tarefas de discriminação tátil não-braille (por exemplo, discriminação de ângulo, largura e de caracteres da fonte Roman em relevo codificados em células de braille), apesar de ter sido em menor extensão. Entretanto, a passagem passiva do dedo (sem responder) sobre um arranjo homogêneo de pontos braille (isto é, símbolos braille sem significado) não resultou na ativação do córtex visual primário. Investigadores subseqüentes refinaram e ampliaram ainda mais esses primeiros achados estudando o papel da imagem, as diferenças entre cegos de infância e mais tardios, e o papel dos aspectos táteis versus lingüístico-verbais da tarefa ([Büchel et al. 1998](#), [Melzer et al. 2001](#), [Burton et al. 2002a](#), [Sadato et al. 2002](#), [Amedi et al. 2003](#); para uma crítica, ver [Merabet et al. 2005](#)).

Deve ser compreendido que a neuroimagem funcional estabelece, na melhor das hipóteses, uma associação entre a atividade de uma dada região ou rede com o desempenho da tarefa.

Portanto, a observação de atividade nas áreas do córtex visual dos cegos não chega a provar que essa atividade é necessária para o processamento sensorial. Em apoio a um elo causal entre a função occipital e a capacidade de ler braille está a notável paciente estudada por [Hamilton et al. \(2000\)](#). Essa mulher, cega de nascença (em virtude de retinopatia do pré-termo), tinha sido uma leitora muito competente de braille (aprendendo aos seis anos de idade e sendo capaz de ler a uma taxa de 120-150 símbolos por minuto) . Depois de AVEs bilaterais da artéria cerebral posterior ela ficou incapacitada para ler braille, apesar de suas funções motor-periférica, neuro-sensorial e de sensação somatossensória estarem todas intatas. Apesar de estar consciente da presença de elementos pontuados contidos no texto em braille, era “incapaz de extrair informações suficientes” para determinar que letras e palavras estavam escritas. A despeito de sua profunda incapacidade para a leitura, ela não tinha dificuldade em desempenhar tarefas táteis de discriminação simples, como identificar a chave de sua casa em um dado conjunto (de chaves). Entretanto, ela não era capaz de distinguir a distância entre os pontos do braille ou de ler braille ([Hamilton et al. 2000](#), [Merabet et al. 2004b](#)). Este experimento oportunista da natureza (e um trágico evento para nossa paciente) fornece fortes evidências clínicas de que é necessário um córtex occipital ativo para que se execute a tarefa de leitura em braille.

Em um cenário experimental, Cohen e colegas (1997) usaram TMS para induzir uma descontinuidade temporária da função cortical durante uma tarefa de identificação de braille. A identificação dos caracteres do braille ou de letras romanas em relevo ficou prejudicada depois de TMS no córtex occipital de sujeitos cegos desde muito cedo, mas não em sujeitos dotados de visão. Em sujeitos cegos, a estimulação occipital com TMS não só induziu erros na identificação do braille como também distorceu percepções táteis. Os sujeitos sabiam que o que estavam tocando eram símbolos braille, mas eram incapazes de identificá-los, acusando que os pontos do braille pareciam “diferentes”, “com menor relevo”, “menos claros e menos bem definidos” (1997). Ocasionalmente, alguns sujeitos até acusavam sentir pontos adicionais (“fantasmas”) na célula braille. A importância funcional da ativação occipital durante a leitura em braille nos cegos desde muito cedo foi avaliada com mais atenção usando-se TMS de pulso único para a obtenção de informações sobre o tempo (cronometria) do processamento das informações ([Pascual-Leone et al. 2000](#), [Walsh & Pascual-Leone 2003](#)). Um pulso interruptor de TMS foi enviado para o córtex occipital ou somatossensório (contralateral à mão que lê) em intervalos variáveis depois de um estímulo periférico ter sido aplicado à “almofada” do dedo indicador do sujeito ([Hamilton & Pascual-Leone 1998](#)). Em sujeitos com visão normal, os estímulos do córtex occipital não tiveram qualquer efeito, mas a TMS enviada ao córtex somatossensório de 20 a 30 ms após um estímulo tátil em um dedo contralateral interferiu com a detecção do estímulo somatossensório periférico (presumivelmente por interromper a chegada da carga tálamo-cortical ao córtex sensorial primário; [Cohen et al. 1991](#), [Pascual-Leone et al. 1994](#)). Em sujeitos congenitamente cegos, a TMS no córtex somatossensório esquerdo interrompeu a detecção dos estímulos do braille apresentados ao dedo indicador direito, em intervalos de 20 a 40 ms entre os estímulos. Similarmente aos achados nos sujeitos providos de visão, em alguns casos os sujeitos não se davam conta de que um estímulo periférico tinha sido apresentado ao seu dedo. Quando percebiam, eram capazes de identificar corretamente que símbolo do braille era apresentado. Por outro lado, a TMS no córtex estriado interrompia o processamento de estímulos periféricos em intervalos de 50 a 80 ms entre os estímulos. Ao contrário dos achados após a TMS sensorio-motora, os sujeitos geralmente sabiam se um estímulo periférico tinha sido apresentado. Entretanto, não conseguiam discriminar que símbolo do braille tinha sido apresentado. Esses resultados sugerem que nos sujeitos com cegueira desde muito cedo o córtex somatossensório parece engajado na detecção, ao passo que o córtex occipital

contribui para a percepção dos estímulos táteis.

DESVENDANDO AS CONEXÕES: O EXPERIMENTO COM VENDA

A privação visual completa e transitória em sujeitos dotados de visão (isto é, com cinco dias de olhos vendados) parece ser suficiente para levar ao recrutamento do córtex visual primário para o processamento tátil e auditivo ([Pascual-Leone & Hamilton 2001](#)). A velocidade dessas mudanças funcionais é tal que é bastante improvável que novas conexões corticais sejam estabelecidas nesses indivíduos dotados de visão. Portanto, conexões somatossensoriais e auditivas ao córtex occipital já devem estar presentes, e são reveladas sob nossas condições experimentais. Elas poderiam ser conexões córtico-corticais, ligando o giro de Heschl ou córtex pós-central e o córtex estriado diretamente, via áreas corticais multisensoriais, através de núcleos talâmicos e de outros núcleos subcorticais de ativação. Em última análise, os mecanismos de recrutamento do córtex occipital no processamento tátil dos cegos e daqueles com olhos vendados provavelmente não são idênticos. Mudanças rápidas durante o uso da venda revelam a capacidade do cérebro plástico para se modificar em resposta a mudanças ambientais (nesse caso, eliminação do estímulo visual aferente) e para manter um comportamento funcional (nesse caso, a apreensão perceptiva do mundo, por exemplo, incrementando o processamento auditivo e tátil). Tais mudanças na conectividade são rapidamente revertidas com a restauração do input visual. Entretanto, uma perda precoce e continuada da visão pode resultar em mudanças estruturais permanentes do cérebro, com o estabelecimento de novas vias depois do reforço inicial de conexões pré-estabelecidas (assim como Cajal predisse). De fato, em sujeitos precocemente cegos a conectividade entre o córtex somatossensorio primário (S1) e o córtex visual inicial se modifica, como mostrou recentemente um elegante estudo que combinou rTMS e PET. Wittenberg et al. (2004) mostraram que a rTMS sobre o S1 evocava a ativação do córtex peri-estriado de sujeitos precocemente cegos, mas não o de sujeitos que ficaram cegos posteriormente ou de sujeitos dotados de visão.

ESTABELECEENDO NOVAS CONEXÕES: ATIVAÇÃO OCCIPITAL EM TAREFAS COGNITIVAS DE ALTO NÍVEL

Recentes estudos de fMRI com cegos demonstraram ativação do córtex occipital (incluindo a V1) durante tarefas que solicitavam geração auditiva de verbos e tarefas lingüísticas similares ([Burton et al. 2002b](#), [Amedi et al. 2003](#)), tarefas de avaliação semântica ([Burton 2003](#), [Noppeney et al. 2003](#)) e processamento de fala ([Röder et al. 2002](#)). Em uma análise comparativa da ativação cerebral de cegos precoces e tardios durante uma tarefa de geração de verbos, Burton et al. (2002b) solicitaram aos sujeitos que gerassem silenciosamente um verbo em resposta à leitura de um substantivo dado como indício e apresentado em braille (por exemplo, ler a palavra “*cake*” [bolo] geraria “*bake*” [assar]) ou com o uso de palavras faladas. Eles descobriram que a ativação do córtex occipital (incluindo o córtex visual primário) era muito mais proeminente em sujeitos precocemente cegos do que em sujeitos tardiamente cegos.

Amedi et al. (2003) observaram uma forte ativação lateralizada para a esquerda da V1 em uma tarefa de memória verbal que exigia a recuperação de palavras abstratas da memória de longo prazo. A notável descoberta nesta descrição é que, ao contrário do que ocorreu em estudos anteriores, a ativação occipital observada foi demonstrada sem se introduzir qualquer input sensorial tátil ou auditivo. Digno de nota é o fato de que os sujeitos cegos apresentaram capacidades superiores de memória verbal, em comparação não só com os controles de mesma idade dotados de visão como também em comparação com médias

populacionais registradas (com o uso do teste de memória verbal de Wechsler). Além disso, os pesquisadores encontraram uma forte correlação entre a magnitude de ativação da V1 e a capacidade de memória verbal, quanto ao fato do grau de ativação aumentar junto com uma crescente habilidade para recuperar palavras.

A relevância funcional desses achados foi demonstrada com a rTMS. Quando a atividade do sulco calcarino esquerdo ou do córtex occipito-temporal era interrompida pela rTMS, o desempenho em uma tarefa de geração de verbo ficava comprometido (a taxa de erros aumentava) ([Amedi et al. 2004](#)). Uma análise dos tipos de erros revelou que o erro mais comum produzido após uma rTMS era semântico (por exemplo, maçã → pular, ao invés de comer, uma resposta correta possível). Erros fonológicos e interferência na execução motora ou articulação (gaguejar ou enrolar as palavras das respostas) foram raros. Desse modo, em sujeitos cegos, uma lesão virtual transitória do córtex occipital esquerdo pode interferir com o processamento verbal de nível superior, e não apenas com o processamento de estímulos táteis e da leitura do braille. Este achado sugere que para além de modificações de conectividade entre os sistemas sensoriais, nos cegos precocemente o córtex occipital visualmente desligado da via aferente (*deafferented*) passa a se ocupar com funções cognitivas de ordem superior, presumivelmente através do estabelecimento de novas conexões.

TIRANDO CONCLUSÕES A PARTIR DE SUJEITOS VENDADOS E DE SUJEITOS CEGOS

A identidade funcional e estrutural do córtex occipital pode se modificar do processamento de informações visuais para o processamento de informações relacionadas a outra modalidade sensorial ou mesmo funções cognitivas supramodais de nível superior. Em comparação, o córtex occipital pode ser inerentemente dotado do maquinário computacional necessário para o processamento de informações não visuais ([Pascual-Leone & Hamilton 2001](#)). Em condições específicas (tais como cegueira ou uso prolongado de uma venda), esse potencial pode se revelar. Burton (2003) sugeriu a definição de dois mecanismos distintos: (a) “plasticidade intermodal de novo” (“*cross-modal plasticity de novo*”) em resposta à privação visual, e (b) “expressão da fisiologia normal” que normalmente é inibida ou mascarada quando a visão está presente. Entretanto, como foi discutido acima no contexto do cérebro intrinsecamente plástico, esses dois mecanismos estão inextricavelmente ligados. O desvendamento de conexões pré-existent e mudanças de conectividade representam modificações plásticas rápidas e precoces que podem levar, se sustentadas e reforçadas, a mudanças estruturais mais permanentes mas de desenvolvimento mais lento com arborização dendrítica (*dendritic arborization*), germinação e crescimento. Esta hipótese pode explicar os achados referentes a sujeitos vendados e a diferença de magnitude da reorganização entre os cegos precoces e os tardios. Esta hipótese também resulta na forte predição de que uma cuidadosa escolha de tarefa e de projeto experimental revelará os papéis não visuais do córtex occipital em pessoas dotadas de visão. De fato, [Amedi e colegas \(2001, 2002\)](#) descreveram uma convergência de reconhecimento tátil e visual de objetos na corrente visual ventral em uma área occipito-temporal chamada de área visual tátil lateral-occipital (LOtv). A característica definidora dessa região é que ela é ativada preferencialmente pela forma do objeto, mais do que pela textura ou por imagens embaralhadas do objeto. Do mesmo modo, estudos de TMS revelaram que o córtex visual daqueles dotados de visão está funcionalmente envolvido no processamento tátil da orientação ([Zangaladze et al. 1999](#)) e da avaliação da distância entre pontos do braille ([Merabet et al. 2004a](#)). Recentes trabalhos com fMRI sugerem até que, em comparação com a geração fonêmica de palavras, a geração semântica de palavras envolve (além de uma série de outras regiões do cérebro) a ativação dos córtices occipitais

bilaterais em sujeitos dotados de visão ([Press et al. 2004](#)).

Portanto, em resposta à perda do input visual no sistema visual encontramos uma situação similar àquela discutida no contexto do sistema motor: num primeiro estágio o sistema nervoso se molda rapidamente através de mudanças de potência nas conexões existentes. Num segundo estágio são estabelecidas novas conexões estruturais, dando surgimento a novas capacidades como uma memória verbal melhorada através do recrutamento do córtex occipital ([Amedi et al. 2003](#)); a incidência notavelmente alta de ouvido absoluto (absolute pitch) em sujeitos precocemente cegos na ausência de esperadas modificações na assimetria temporal do planum ([Hamilton et al. 2004](#)); ou a superior capacidade de localização auditiva de sujeitos cegos, que se correlaciona com a quantidade de ativação do córtex estriado ([Gougoux et al. 2005](#)).

Entretanto, assim como no sistema motor, a plasticidade corre o risco de se tornar a causa da patologia. Por exemplo, de forma aguda após o desligamento visual da via aferente logo após uma lesão focal no córtex occipital, a excitabilidade cortical alterada e as rápidas modificações na conectividade córtico-cortical frequentemente levam a alucinações visuais e visão fantasma ([Merabet et al. 2004a](#)). (NT – “A perda da visão seqüencial ou simultânea bilateral devido a qualquer causa pode resultar em alucinações visuais. A degeneração macular relacionada à velhice é a patologia iniciadora mais comum da Síndrome de Charles Bonnet, apesar de também ter sido associada a patologias em qualquer nível do sistema visual. Isto inclui qualquer condição que afete a via da visão do globo ocular, do nervo óptico e das radiações visuais do cérebro até o córtex occipital. Essas alucinações frequentemente são chamadas de ‘alucinações de liberação’, porque surgem a partir de – ou são liberadas em – um córtex visual que já não recebe impulsos sensoriais visuais que usualmente discriminam estímulos não visuais. Esse fenômeno de ‘liberação’ é parte da teoria de privação sensorial que permite que essas imagens sejam liberadas no interior da percepção consciente. Esta teoria também foi chamada de ‘teoria da visão fantasma’, e foi comparada com a síndrome do membro fantasma, que ocorre em pacientes que experimentam sensações como ardência na sola do pé apesar de sua perna ter sido amputada”. Leonid Skorin, Jr em Review of Optometry vol. 142-10, de 15 de outubro de 2005. Acesso - fevereiro de 2007 em: www.revoptom.com/index.asp?page=2_1548.htm).

Tais alucinações podem ser suprimidas reduzindo-se a excitabilidade cortical através de rTMS lenta ([Merabet et al. 2003](#)). Depois de certo tempo as alucinações tendem a desaparecer, talvez correlacionando-se com as mudanças duradouras da plasticidade intermodal e com o recrutamento do córtex occipital na execução de tarefas cognitivas de alto nível. Entretanto, essa plasticidade, apesar de auxiliar na adaptação à cegueira, impõe difíceis desafios à restauração da visão. A transferência apropriada de estimulação elétrica para a retina ou para o córtex occipital pode evocar sensações padronizadas de luz, mesmo naqueles que estão cegos há muitos anos. Mas o sucesso no desenvolvimento de próteses visuais funcionais requer uma compreensão de como se iniciar uma comunicação efetiva com o cérebro plasticamente modificado e visualmente empobrecido para que ele integre o que é visualmente percebido com o que é gerado eletricamente ([Merabet et al. 2005](#)). A situação também é difícil para os pacientes que recuperam a visão por meio de abordagens cirúrgicas (por exemplo, remoção de catarata ou transplante de células-tronco da córnea) depois de uma privação visual de longo prazo ([Fine et al. 2003](#)).

RESUMO

É possível que a plasticidade do sistema motor seja primariamente dirigida pela demanda eferente, ao passo que no sistema de visão que esteja visualmente empobrecido ela seja conseqüência de modificações dos inputs aferentes. Ainda assim, em todos os sistemas os aspectos fundamentais da plasticidade continuam os mesmos: a plasticidade é uma conseqüência obrigatória de toda atividade neural (mesmo o exercício mental), e as pressões ambientais, a importância funcional e a experiência são fatores críticos. Por exemplo, o papel do córtex occipital no processamento tátil em cegos é provavelmente muito diferente entre aqueles que aprendem braille cedo e aqueles que não o aprendem cedo. Dois estágios de plasticidade podem ser identificados no desvendamento de conexões existentes que possam ser seguidas pelo estabelecimento de novas conexões. O primeiro fornece uma oportunidade para se aprender sobre os aspectos fundamentais da fisiologia normal (por exemplo, o papel das interações intermodais na percepção visual). O outro pode dar surgimento a capacidades inesperadas (por exemplo, habilidades auditivas ou memória verbal supranormais nos cegos).

A plasticidade é uma propriedade intrínseca do sistema nervoso humano, e as modificações plásticas podem não representar necessariamente um ganho comportamental para um dado sujeito. A plasticidade é o mecanismo de desenvolvimento e aprendizagem, assim como é causa de patologias e de distúrbios clínicos. Nosso desafio é modular a plasticidade neural para um ganho comportamental ótimo, o que é possível, por exemplo, através de modificação comportamental e através de estimulação cortical invasiva ou não.

Então, o que torna possível nosso córtex plástico dinâmico? A experiência e o comportamento correspondem à atividade de todos os neurônios relevantes através do cérebro. As redes neurais fornecem um meio muito eficiente energeticamente, especialmente compacto e preciso de se processarem sinais de input e de se gerarem respostas ([Laughlin & Sejnowski 2003](#)). Os nós de tais redes, as regiões cerebrais específicas, são conceitualizados como operadores que contribuem com uma dada computação independente do input ([Pascual-Leone & Hamilton 2001](#)). Os inputs se deslocam dependendo da integração de uma região em uma rede neural distribuída, e a estrutura em camadas e em rede do córtex que apresenta ricos loops reaférentes fornece o substrato para uma rápida modulação dos nós da rede implicados. Em definitivo, a plasticidade é a maneira mais eficiente de se utilizarem os recursos limitados do cérebro.

NT – Por motivos editoriais, para ver as figuras deste trabalho o leitor deve consultar o original.

Acknowledgments :

Work on this review was supported by K24 RR018875, RO1-EY12091, RO1-DC05672, RO1-NS 47,754, RO1-NS 20,068, and R01-EB 00,5047. F.F. is supported by a grant from the Harvard Medical School Scholars in Clinical Sciences Program (NIH K30 HL004095-03). L.M. is supported by a K 23 mentored career development award from the National Eye Institute (K23 EY016131-01) and A.A. by a Human Frontiers Science Program award. The authors thank Mark Thivierge for invaluable administrative support.

[Download the bibliography to reference management software](#)

Literatura citada :

- Amedi A , Floel A , Knecht S , Zohary E , Cohen LG . 2004. Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. *Nat. Neurosci.* 7:1266–70 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Amedi A , Jacobson G , Hendler T , Malach R , Zohary E . 2002. Convergence of visual and tactile shape processing in the human lateral occipital complex. *Cereb. Cortex* 11:1202–12 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)]
- Amedi A , Malach R , Hendler T , Peled S , Zohary E . 2001. Visuo-haptic object-related activation in the ventral visual pathway. *Nat. Neurosci.* 3:324–30 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)]
- Amedi A , Raz N , Pianka P , Malach R , Zohary E . 2003. Early 'visual' cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nat. Neurosci.* 6:758–66 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Bara-Jimenez W , Catalan MJ , Hallett M , Gerloff C . 1998. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann. Neurol.* 44:828–31 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Baron JC , Cohen LG , Cramer SC , Dobkin BH , Johansen-Berg H , et al. 2004. Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc. Dis.* 18:260–67 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Bestmann S , Baudewig J , Siebner HR , Rothwell JC , Frahm J . 2004. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur. J. Neurosci.* 19:1950–62 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Brighina F , Bisiach E , Oliveri M , Piazza A , La Bua V , et al. 2003. 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neurosci. Lett.* 336:131–33 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Brown JA , Lutsep H , Cramer SC , Weinand M . 2003. Motor cortex stimulation for enhancement of recovery after stroke: case report. *Neurol. Res.* 25:815–18 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Büchel C , Price C , Frackowiak RSJ , et al. 1998. Different activation patterns in the visual cortex of late and congenitally blind subjects. *Brain* 121:409–19 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Burton H . 2003. Visual cortex activity in early and late blind people. *J. Neurosci.* 23:4005–11 [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Burton H , Snyder AZ , Conturo TE , Akbudak E , Ollinger JM , Raichle ME . 2002a. Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of Braille reading. *J. Neurophysiol.* 87:589–607 [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Burton H , Snyder AZ , Diamond JB , Raichle ME . 2002b. Adaptive changes in early and late blind: a FMRI study of verb generation to heard nouns. *J. Neurophysiol.* 88:3359–71 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Candia V , Elbert T , Altenmüller E , Rau H , Schäfer T , Taub E . 1999. Constraint-induced movement therapy for focal hand dystonia in musicians. *Lancet* 353:42 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Candia V , Schäfer T , Taub E , Rau H , Altenmüller E , et al. 2002. Sensory motor retuning: a behavioral treatment for focal hand dystonia of pianists and guitarists. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 83:1342–48 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Candia V , Wienbruch C , Elbert T , Rockstroh B , Ray W . 2003. Effective behavioral treatment of focal hand dystonia in musicians alters somatosensory cortical organization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:7942–46 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Carey JR , Kimberley TJ , Lewis SM , Auerbach EJ , Dorsey L , et al. 2002. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain* 125:773–88 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Chamagne P . 2003. Functional dystonia in musicians: rehabilitation. *Hand Clin.* 19:309–16 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Chen WH , Mima T , Siebner HR , Oga T , Hara H , et al. 2003. Low-frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas. *Clin. Neurophysiol.* 114:1628–37 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Cohen LG , Bandinelli S , Sato S , Kufta C , Hallett M . 1991. Attenuation in detection of somatosensory stimuli by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 81:366–76 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)]

Cohen LG , Celnik P , Pascual-Leone A , Corwell B , Falz L , et al. 1997. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 389:180–83 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Decety J , Ingvar DH . 1990. Brain structures participating in mental simulation of motor behavior: a neuropsychological interpretation. *Acta Psychol. (Amst.)* 73:13–34 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Doucet ME , Guillemot JP , Lassonde M , Gagne JP , Leclerc C , Lepore F . 2005. Blind subjects process auditory spectral cues more efficiently than sighted individuals. *Exp. Brain Res.* 160:194–202 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Elbert T , Candia V , Altenmuller E , Rau H , Sterr A , et al. 1998. Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport* 9:3571–75 [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Fine I , Wade AR , Brewer AA , May MG , Goodman DF , et al. 2003. Long-term deprivation affects visual perception and cortex. *Nat. Neurosci.* 6(9):915–16 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Gougoux F , Lepore F , Lassonde M , Voss P , Zatorre RJ , Belin P . 2004. Neuropsychology: pitch discrimination in the early blind. *Nature* 430:309 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Gougoux F , Zatorre RJ , Lassonde M , Voss P , Lepore F . 2005. A functional neuroimaging study of sound localization: visual cortex activity performance in early-blind individuals. *PLoS Biol.* 3:e27 [[CrossRef](#)]

Grafton ST , Mazziotta JC , Presty S , Friston KJ , Frackowiak RSJ , Phleps ME . 1992. Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J. Neurosci.* 12:2542–48 [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Grotta JC , Noser EA , Ro T , Boake C , Levin H , et al. 2004. Constraint-induced movement therapy. *Stroke* 35:2699–701 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Hallett M . 1995. Is dystonia a sensory disorder? *Ann. Neurol.* 38:139–40 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Hamilton R , Keenan JP , Catala M , Pascual-Leone A . 2000. Alexia for Braille following bilateral occipital stroke in an early blind woman. *Neuroreport* 11:237–40 [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Hamilton RH , Pascual-Leone A . 1998. Cortical plasticity associated with Braille learning. *Trends Cogn. Sci.* 2:168–74 [[CrossRef](#)] [[ISI](#)]

Hamilton RH , Pascual-Leone A , Schlaug G . 2004. Absolute pitch in blind musicians. *Neuroreport* 15:803–6 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Hilgetag CC , Theoret H , Pascual-Leone A . 2001. Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced 'virtual lesions' of human parietal cortex. *Nat. Neurosci.* 4:953–57 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Hollins M , Kelley EK . 1988. Spatial updating in blind and sighted people. *Percept. Psychophys.* 43:380–88 [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Huang YZ , Edwards MJ , Rouinis E , Bhatia KP , Rothwell JC . 2005. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45:201–6 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Jacobs KM , Donoghue JP . 1991. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 251:944–47 [[Medline](#)] [[ISI](#)]

- Jenkins IH , Brooks DJ , Nixon PD , Frackowiak RS , Passingham RE . 1994. Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J. Neurosci.* 14:3775–90 [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Karni A , Meyer G , Jezzard P , Adams MM , Turner R , Ungerleider LG . 1995. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377:155–58 [\[CrossRef\]](#) [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Karni A , Meyer G , Rey-Hipolito C , Jezzard P , Adams MM , et al. 1998. The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:861–68 [\[CrossRef\]](#) [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Knecht S , Floel A , Drager B , Breitenstein C , Sommer J , et al. 2002. Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. *Nat. Neurosci.* 5:695–99 [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Kobayashi M , Hutchinson S , Schlaug G , Pascual-Leone A . 2003. Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to interhemispheric interactions. *Neuroimage* 20:2259–70 [\[CrossRef\]](#) [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Kobayashi M , Hutchinson S , Theoret H , Schlaug G , Pascual-Leone A . 2004. Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. *Neurology* 62:91–98 [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Laughlin SB , Sejnowski TJ . 2003. Communication in neuronal networks. *Science* 301:1870–73 [\[CrossRef\]](#) [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Lee L , Siebner HR , Rowe JB , Rizzo V , Rothwell JC , et al. 2003. Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci.* 23:5308–18 [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Lessard N , Pare M , Lepore F , Lassonde M . 1998. Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature* 395:278–80 [\[CrossRef\]](#) [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Liepert J , Storch P , Fritsch A , Weiller C . 2000. Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin. Neurophysiol.* 111:671–76 [\[CrossRef\]](#) [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Liepert J , Uhde I , Graf S , Leidner O , Weiller C . 2001. Motor cortex plasticity during forced-use therapy in stroke patients: a preliminary study. *J. Neurol.* 248:315–21 [\[CrossRef\]](#) [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Maeda F , Keenan JP , Tormos JM , Topka H , Pascual-Leone A . 2000. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 111:800–5 [\[CrossRef\]](#) [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Mansur CG , Fregni F , Boggio PS , Riberto M , Gallucci-Neto J , et al. 2005. A sham-stimulation controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere on hand motor function after stroke. *Neurology*. In press
- Mark VW , Taub E . 2004. Constraint-induced movement therapy for chronic stroke hemiparesis and other disabilities. *Restor. Neurol. Neurosci.* 22:317–36 [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Martin PI , Naeser MA , Theoret H , Tormos JM , Nicholas M , et al. 2004. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin. Speech Lang.* 25:181–91 [\[CrossRef\]](#) [\[Medline\]](#)
- Melzer P , Morgan VL , Pickens DR , Price RR , Wall RS , Ebner FF . 2001. Cortical activation during Braille reading is influenced by early visual experience in subjects with severe visual disability: a correlational fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 14:186–95 [\[CrossRef\]](#) [\[Medline\]](#) [\[ISI\]](#)
- Merabet L , Amedi A , Pascual-Leone A . 2005. Activation of the visual cortex by Braille reading in blind subjects. In *Reprogramming Cerebral Cortex: Plasticity Following Central and Peripheral Lesions*, ed. S Lomber, JJ Eggermont. Oxford, UK: Oxford Univ. Press. In press

- Merabet L , Kobayashi M , Barton J , Pascual-Leone A . 2003. Suppression of complex visual hallucinatory experiences by occipital transcranial magnetic stimulation: a case report. *Neurocase* 9(5):436–40 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Merabet L , Maguire D , Warde A , Altruescu K , Stickold R , Pascual-Leone A . 2004a. Visual hallucinations during prolonged blindfolding in sighted subjects. *J. Neuro-Ophthalmol.* 24:109–13 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Merabet L , Rizzo J , Amedi A , Somers D , Pascual-Leone A . 2005. What blindness can tell us about seeing again: Merging neuroplasticity and neuroprostheses. *Nat. Rev. Neurosci.* 6:71–77 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Merabet L , Thut G , Murray B , Andrews J , Hsiao S , Pascual-Leone A . 2004b. Feeling by sight or seeing by touch? *Neuron* 42:173–79 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Murase N , Duque J , Mazzocchio R , Cohen LG . 2004. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann. Neurol.* 55:400–9 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Naeser MS , Martin PI , Nicholas M , Baker EH , Seekins H , et al. 2005a. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global Aphasia patient—case report. *Neurocase*. In press
- Naeser MS , Martin PI , Nicholas M , Baker EH , Seekins H , et al. 2005b. Improved picture naming in chronic Aphasia after TMS to part of right Broca's area, an open-protocol study. *Brain Lang.* In press
- Noppeney U , Friston KJ , Price CJ . 2003. Effects of visual deprivation on the organization of the semantic system. *Brain* 126:1620–27 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Oliveri M , Bisiach E , Brighina F , Piazza A , La Bua V , et al. 2001. rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology* 57:1338–40 [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Oliviero A , Strens LH , Di Lazzaro V , Tonali PA , Brown P . 2003. Persistent effects of high frequency repetitive TMS on the coupling between motor areas in the human. *Exp. Brain Res.* 149:107–13 [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Pantev C , Engelien A , Candia V , Elbert T . 2001. Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 930:300–14 [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Pascual-Leone A . 1996. Reorganization of cortical motor outputs in the acquisition of new motor skills. In *Recent Advances in Clinical Neurophysiology*, ed. J Kinura, H Shibasaki, pp. 304–8. Amsterdam: Elsevier Sci.
- Pascual-Leone A , Cohen LG , Brasil-Neto JP , Valls-Sole J , Hallett M . 1994. Differentiation of sensorimotor neuronal structures responsible for induction of motor evoked potentials, attenuation in detection of somatosensory stimuli, and induction of sensation of movement by mapping of optimal current directions. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 93:230–36 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)]
- Pascual-Leone A , Hamilton RH . 2001. The metamodal organization of the brain. *Prog. Brain Res.* 134:427–45 [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Pascual-Leone A , Nguyet D , Cohen LG , Brasil-Neto JP , Cammarota A , Hallett M . 1995. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J. Neurophysiol.* 74:1037–45 [[Medline](#)]
- Pascual-Leone A , Tormos JM , Keenan J , Tarazona F , Canete C , Catala MD . 1998. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J. Clin. Neurophysiol.* 15:333–43 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Pascual-Leone A , Walsh V , Rothwell J . 2000. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience—virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 10:232–37 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

- Phelps ME , Mazziotta JC , Kuhl DE , Nuwer M , Packwood J , et al. 1981. Tomographic mapping of human cerebral metabolism visual stimulation and deprivation. *Neurology* 31:517–29 [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Plautz EJ , Barbay S , Frost SB , Friel KM , Dancause N , et al. 2003. Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. *Neurol. Res.* 25:801–10 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Press DZ , Casement MD , Moo LR , Alsop DC . 2004. Imaging phonological and semantic networks with fMRI. *Soc. Neurosci. Abstr. Viewer/Itinerary Planner. No.* 80.13
- Pujol J , Roset-Llobet J , Rosines-Cubells D , Deus J , Narberhaus B , et al. 2000. Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. *Neuroimage* 12:257–67 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Rauschecker JP . 1995. Developmental plasticity and memory. *Behav. Brain Res.* 66:7–12 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Roder B , Stock O , Bien S , Neville H , Rosler F . 2002. Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur. J. Neurosci.* 16:930–36 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Roland PE , Eriksson L , Stone-Elander S , Widen L . 1987. Does mental activity change the oxidative metabolism of the brain? *J. Neurosci.* 7:2373–89 [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Rossini PM , Dal Forno G . 2004. Neuronal post-stroke plasticity in the adult. *Restor. Neurol. Neurosci.* 22:193–206 [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Sadato N , Okada T , Honda M , Yonekura Y . 2002. Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study. *Neuroimage* 16:389–400 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Sadato N , Pascual-Leone A , Grafman J , Deiber MP , Ibanez V , Hallett M . 1998. Neural networks for Braille reading by the blind. *Brain* 121(Pt. 7):1213–29 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Sadato N , Pascual-Leone A , Grafman J , Ibanez V , Deiber MP , et al. 1996. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380:526–28 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Sanes JN , Wang J , Donoghue JP . 1992. Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations. *Cereb. Cortex* 2:141–52 [[Medline](#)]
- Seitz RJ , Roland E , Bohm C , Greitz T , Stone ES . 1990. Motor learning in man: a positron emission tomographic study. *Neuroreport* 1:57–60 [[Medline](#)]
- Shimizu T , Hosaki A , Hino T , Sato M , Komori T , et al. 2002. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 125:1896–907 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)]
- Siebner HR , Tormos JM , Ceballos-Baumann AO , Auer C , Catala MD , et al. 1999. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 52:529–37 [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Strens LH , Oliviero A , Bloem BR , Gerschlager W , Rothwell JC , Brown P . 2002. The effects of subthreshold 1 Hz repetitive TMS on cortico-cortical and interhemispheric coherence. *Clin. Neurophysiol.* 113:1279–85 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Theoret H , Merabet L , Pascual-Leone A . 2004. Behavioral and neuroplastic changes in the blind: evidence for functionally relevant cross-modal interactions. *J. Physiol. (Paris)* 98(1–3):221–33 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)]
- Uhl F , Franzen P , Lindinger G , et al. 1991. On the functionality of the visually deprived occipital cortex in early blind person. *Neurosci. Lett.* 124:256–59 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

- Uhl F , Franzen P , Podreka I , et al. 1993. Increased regional cerebral blood flow in inferior occipital cortex and the cerebellum of early blind humans. *Neurosci. Lett.* 150:162–64 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- van Boven R , Hamilton R , Kaufman T , Keenan JP , Pascual-Leone A . 2000. Tactile spatial resolution in blind Braille readers. *Neurology* 54:2030–46 [[Medline](#)]
- Voss P , Lasseonde M , Gougoux F , Fortin M , Guillemot JP , Lepore F . 2004. Early- and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far-space. *Curr. Biol.* 14:1734–38 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Walsh V , Pascual-Leone A . 2003. *Neurochronometrics of Mind: TMS in Cognitive Science*. Cambridge, MA: MIT Press
- Wanet-Defalque MC , Veraart C , De Volder A , Metz R , Michel C , et al. 1988. High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. *Brain Res.* 446:369–73 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)]
- Ward NS , Brown MM , Thompson AJ , Frackowiak RS . 2003. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 126:2476–96 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Werhahn KJ , Conforto AB , Kadom N , Hallett M , Cohen LG . 2003. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann. Neurol.* 54:464–72 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Wittenberg GF , Werhahn KJ , Wassermann EM , Herscovitch P , Cohen LG . 2004. Functional connectivity between somatosensory and visual cortex in early blind humans. *Eur. J. Neurosci.* 20(7):1923–27 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]
- Zangaladze A , Epstein CM , Grafton ST , Sathian K . 1999. Involvement of visual cortex in tactile discrimination of orientation. *Nature* 401:587–90 [[CrossRef](#)] [[Medline](#)] [[ISI](#)]

Most recent citing papers (via CrossRef)

One Lesson Learned: Frame Language Processing? Literal and Figurative? as a Human Brain Function

[Marta Kutas](#)

Metaphor and Symbol 21(4):285 (2006)

[[CrossRef](#)]

Motor Cortex Stimulation

[Jeffrey A. Brown](#), [Julie G. Pilitsis](#)

Pain Medicine 7(s1):S140 (2006)

[[CrossRef](#)]

Extensive training of elementary finger tapping movements changes the pattern of motor cortex excitability

[S. Koeneke](#), [K. Lutz](#), [U. Herwig](#), [U. Ziemann](#), [L. Jäncke](#)

Experimental Brain Research 174(2):199 (2006)

[[CrossRef](#)]

Drivers of brain plasticity

[Friedhelm C Hummel](#), [Leonardo G Cohen](#)

Current Opinion in Neurology 18(6):667–674 (2005)

[[CrossRef](#)]

The Occipital Cortex in the Blind. Lessons About Plasticity and Vision

[Amir Amedi](#), [Lotfi B. Merabet](#), [Felix Bermpohl](#), [Alvaro Pascual-Leone](#)

Current Directions in Psychological Science 14(6):306 (2005)

[[CrossRef](#)]

[All citing papers \(via CrossRef\)](#)

© 2006 Annual Reviews. All Rights Reserved.

