

POSTAPOPLEKTIČNA REORGANIZACIJA MOTORNE KORE

Sanja Drača
Visoka škola strukovnih studija, Kruševac

POST-STROKE REORGANISATION IN MOTOR CORTEX

Sanja Draca
College of Applied Sciences, Krusevac, Serbia

SAŽETAK

Neurofunkcionalna adaptacija posle akutnog moždanog udara označava širok spektar neurotransmiterski uslovljenih dešavanja i morfoloških promena koje nisu statički, već vremenski promenljiv proces. S ciljem razjašnjenja različitosti funkcionalnog oporavka pacijenata sa specifičnom lokalizacijom cerebralne lezije savremena literatura razmatra specifičnosti reorganizacije korteksa i kontrole pokreta posle oštećenja kortikalnih i subkortikalnih struktura uključenih u motorni sistem, kao i mehanizme funkcionalne asimetrije hemisfera i transkalozalne inhibicije. Postapoplektična reorganizacija korteksa prisutna je oko mesta samog oštećenja, u drugim delovima iste hemisfere, kao i u suprotnoj hemisferi. Prema literaturnim podacima, do najboljeg funkcionalnog oporavka dolazi ukoliko postoji restitucija i vraćanje aktivnosti u zone fiziološke motorne mreže, tj. u koru blizu samog mesta ishemičnog oštećenja, dok preusmeravanje aktivnosti prema primarnom motornom polju neoštećene hemisfere ukazuje na manje efikasnu reorganizaciju kore, odnosno na znatno lošiju „adaptaciju“ plastičnosti.

Cljučne reči: moždani udar, motorna kora, neuronska plastičnost.

UVOD

Neurofunkcionalna adaptacija posle akutnog moždanog udara odražava sposobnost neuronalne mreže da se „plastično“ prilagodi oštećenju i označava širok spektar neurotransmiterski uslovljenih dešavanja i morfoloških promena koje nisu statički, već vremenski promenljiv proces.

Uprkos obimnoj literaturi baziranoj na eksperimentalnim i kliničkim studijama, mehanizam i biološka osnova motornog oporavka još uvek su nedovoljno razjašnjeni. Prvi podaci o mogućim mehanizmima funkcionalnog oporavka moždanog tkiva datiraju unazad sto godina. Po hipotezi von Monakowa s početka XX veka, neuroni iz udaljenih zona mozga, koji su anatomski povezani s primarnim mestom oštećenja, postaju privremeno i revezibilno disfunkcionalni, u nekim slučajevima i tokom dužeg perioda, proces nazvan dijashiza (1). Hebb je pre 60 godina izneo pretpostavku da neuronske kortikalne veze mogu biti remodelovane na osnovu iskustva (2), dok je Merzenich sa saradnicima (1984) smatrao da mape kortikalne reprezentacije mogu

ABSTRACT

Reorganization of the motor system after stroke, such as assessed by functional neuroimaging, has been the subject of considerable interest lately. To achieve a better understanding of the differences in functional recovery of patients with specific localization of brain lesion numerous studies have investigated the mechanisms underlying the changes in brain activation pattern after stroke, including the functional cerebral asymmetry as well as the transcallosal inter-hemispheric inhibition. Post-stroke reorganization occurs in both the perilesional cortex and in cortex distant from the stroke, as well as in the motor cortex in unaffected contralateral hemisphere. The available observations suggest that recovery is the best when there is return of preferential activation toward the affected motor network. A shift of activation towards the primary motor cortex of the unaffected hemisphere suggests less efficient reorganization, possibly even “maladaptive” plasticity.

Key words: stroke; motor cortex; neuronal plasticity.

biti promenjene putem senzitivne informacije, iskustvom i učenjem, ali takođe i kao odgovor na moždano oštećenje (3).

Termin *plastičnost* moždanog tkiva obuhvata sve moguće mehanizme neuronske reorganizacije: sinaptogenezu, demaskiranje postojećih, funkcionalno nemih sinaptičkih veza (naročito po obodu zone nekroze), aktivaciju puteva koji su funkcionalno bliski iako anatomski udaljeni od oštećenih, grananje dendrita, smanjenje aktivnosti γ -aminobuterne kiseline (GABA), kao i pojačavanje aktivnosti glutamata (4, 5). Istraživanja potvrđuju da plastičnost moždanog tkiva uključuje promene efikasnosti sinaptičkih veza: dugotrajnu potencijaciju (DP) i dugotrajnu depresiju (DD) (6). U razjašnjenju mehanizma plastičnosti indukovano učenjem i pamćenjem polazi se od pretpostavke da DP i DD modifikuju jačinu sinapsi kortikalnih horizontalnih projekcija, i utiču na stepen inhibicije ili ekscitacije (7). Budući da su kortikalne mreže blizu fokalne moždane ishemije hiperekscitabilne upravo zbog neravnoteže između inhibitorne i ekscitatorne funkcije sinapsi (8), ovu hiperekscitabilnost možemo povezati s pozitivnim (adaptacija i podsticanje oporavka), ali i negativnim (oštećena obrada informacija) efektom (9). Istraživanja pokazuju da je DP posredovana glutamatnim receptorima (10), te da blokada jonotropnih N-metil-D-aspartat

(NMDA) receptora (R) može sprečiti reorganizaciju kortikalne mape u primarnom somestetskom polju (S1) (11). Antagonisti GABAAR takođe podstiču DP u sinaptičkim sistemima neokorteksa, dok je agonisti GABAAR blokiraju (10). I drugi neurotransmiterski sistemi, uključujući noradrenalin, acetilholin, dopaminski i serotonergički mogu modulirati ovaj proces.

MODEL KORTIKALNE AKTIVACIJE KOD KORTIKALNIH I SUBKORTIKALNIH LEZIJA

Radi razjašnjenja različitosti funkcionalnog oporavka pacijenata sa specifičnom lokalizacijom cerebralne lezije savremena literatura razmatra mehanizme funkcionalne asimetrije hemisfera, kao i specifičnosti reorganizacije korteksa i kontrole pokreta posle oštećenja kortikalnih i subkortikalnih struktura uključenih u motorni sistem. Postapoplektična reorganizacija korteksa prisutna je oko mesta samog oštećenja, u drugim delovima iste hemisfere, kao i u suprotnoj hemisferi (12, 13). U izučavanju ovog procesa kod ljudi značajan napredak ostvaren je tek posle uvođenja novijih neuroradioloških tehnika, kao što su pozitronska emisiona tomografija (PET) i funkcionalna nuklearna magnetna rezonanca (fNMR). PET je metoda koja koristi radionuklide s kratkim poluživotom, čija emisija dozvoljava lako detektovanje i tomografsku rekonstrukciju njihove distribucije *in vivo*. Na taj način se meri regionalni krvni protok, kao pokazatelj sinaptičke aktivnosti i zona cerebralne aktivacije. fNMR je metoda koja detektuje izmene metabolizma neurona, mereći signal zavistan od nivoa oksigenacije krvi, tj. koncentracije deoksihemoglobina. Longitudinalne PET ili fNMR studije dozvoljavaju istraživaču da kod istog pacijenta prati evoluciju cerebralne aktivacije tokom oporavka (14, 15). Prema dosadašnjim rezultatima PET i fNMR studija, obrazac aktivacije moždane kore kod bolesnika s akutnim moždanim udarom se u nivou visoke značajnosti razlikuje od obrasca viđenog kod zdravih ispitanika (16, 17). Osim toga, rezultati potvrđuju da obrazac aktivacije moždane kore nije identičan kod bolesnika s kortikalnom i subkortikalnom lezijom. Kod bolesnika sa subkortikalnom (strijato-kapsularnom) ishemijom rezultati PET i fNMR studija pokazuju: 1) pojačanu bilateralnu aktivaciju motornih puteva, 2) aktivaciju sekundarnih motornih i senzornih struktura koje normalno nisu uključene u dati pokret, 3) proširenje primarnog motornog polja (M1) posteriorno prema području za lice i 4) prekomernu aktivaciju M1 neoštećene (ipsilateralne) hemisfere (18, 19). Motorni oporavak bolesnika sa subkortikalnom ishemijom povezan je s modalitetom kortikalne aktivacije. Rezultati dobijeni u grupi bolesnika s dobrim i brzim oporavkom (u okviru jednog meseca posle moždanog udara) ukazuju na to da se obrazac aktivacije kore ne razlikuje od obrasca viđenog u

grupi zdravih ispitanika. Nasuprot tome, kod bolesnika s dobrim, ali sporim oporavkom (u okviru tri meseca posle moždanog udara), kao i kod onih s najlošijim oporavkom, nađena je aktivacija primarnog somestetskog i motornog polja (SM1) i suplementarnog motornog polja (SMP) neoštećene hemisfere različitog stepena (20).

Istraživanja na bolesnicima s kortikalnom ishemijom pokazuju da obrazac aktivacije kore odgovara onom kod subkortikalnih ishemija, uključujući prekomernu bilateralnu aktivaciju motornih i nemotornih polja, pomak centra aktivacije M1 posteriorno, kao i aktivaciju M1 neoštećene hemisfere (4, 21). Ipak, veoma je značajno da ovaj obrazac uključuje i dodatnu aktivaciju očuvanog tkiva oko zone nekroze (peri-infarktne zonu) (21), što ukazuje na demaskiranje i dezinhibiciju nemih sinapsi i pojačavanje postojećih (22). Rezultati neuroradioloških studija takođe ukazuju na to da je normalna lateralizacija aktivacije moždane kore posle kortikalne ishemije u vezi s integritetom oštećenog SM1 (23). Tačnije, ukoliko je SM1 oštećeno ishemijom, PET-om ili fNMR-om se registruje stalno obostrano aktiviranje SM1 tokom prvih 6 meseci posle akutnog moždanog udara. Međutim, ukoliko lezija ne zahvata SM1, primećena je tendencija povratka ka normalnoj lateralizaciji aktivacije SM1 (23). Važno je istaći da je oporavak motorike u direktnoj vezi sa stepenom očuvanosti SM1 i kortikospinalnog trakta (KST) oštećene hemisfere, a ne s jednostranom ili obostranom aktivacijom SM1. Ukoliko integritet KST-a (očuvanost vlakana) nije dovoljan da podrži dobar motorni oporavak, povećava se i angažovanje SM1 neoštećene (ipsilateralne) hemisfere. Aktivacija nemotornih zona, dorzolateralnog prefrontalnog korteksa i dela parijetalnog korteksa, ukazuje na uključivanje kompenzatornih kognitivnih strategija (4).

„INDEKS LATERALIZACIJE“ I ZNAČAJ OBOSTRANE KORTIKALNE AKTIVACIJE ZA MOTORNI OPORAVAK

Termin *indeks lateralizacije* (IL) je uveden u literaturu na osnovu funkcionalnih neuroradioloških studija kao kvantitativni parametar postapoplektične reorganizacije korteksa. IL opisuje kvantitativnu razliku u stepenu aktivacije SM1 oštećenog korteksa i SM1 kontralateralnog neoštećenog korteksa. Longitudinalne studije pokazuju dinamiku promena vrednosti IL tokom postapoplektične reorganizacije korteksa. Niže vrednosti su pokazatelj aktivacije korteksa neoštećene hemisfere i prisutne su u prvih nedelju dana posle nastanka akutnog moždanog udara, dok su više vrednosti pokazatelj aktivacije SM1 oštećene hemisfere i prisutne su posle 3–6 meseci. Pojedini radovi su ustanovili lošiji motorni oporavak bolesnika s nižim vrednostima IL, odnosno s većom aktivacijom korteksa neoštećene hemisfere (24).

Prema ovim saznanjima postavljena je hipoteza po kojoj do najboljeg funkcionalnog oporavka dolazi ukoliko postoji restitucija i vraćanje aktivnosti u zone fiziološke motorne mreže, tj. u koru blizu samog mesta ishemičnog oštećenja. Pitanje koje se nameće jeste do kog stepena aktivnost M1 neoštećene hemisfere može nadomestiti aktivnost M1 i KST-a oštećene hemisfere. Studije ukazuju na to da aktivnost SM1 neoštećene hemisfere, kao način „održavanja“ procesa neurorestoracije, može doprineti funkcionalnom oporavku, ali da ne može u potpunosti zameniti oštećenu motornu koru (25). Preusmeravanje aktivnosti prema primarnom motornom polju neoštećene hemisfere ukazuje na manje efikasnu reorganizaciju kore, odnosno na daleko lošiju „adaptaciju“ plastičnosti (26). U prvim nedeljama posle apopleksije pokreti paretičnom rukom vode ka široj aktivaciji korteksa obe hemisfere, da bi se s motornim oporavkom ruke aktivacija korteksa normalizovala u pravcu fiziološke aktivacije SM1 oštećene hemisfere, u zavisnosti od stepena njegove očuvanosti (27–29). Prema literaturnim podacima, veći stepen reorganizacije izvan oštećenog SM1 i veća aktivacija korteksa neoštećene hemisfere ukazuju na manje efikasnu reorganizaciju kore i lošiji funkcionalni oporavak (30, 31). Međutim, kod nekih bolesnika (sa lošim oporavkom) prekomerna aktivacija korteksa neoštećene hemisfere, iako ne može u potpunosti nadomestiti SM1 i KST oštećene hemisfere, ima izvestan kapacitet za dostizanje delimičnog motornog oporavka.

LATERALIZACIJA I TRANSKORTIKALNA INHIBICIJA

Osim navedenog, od značaja je istaći da u razmatranju neurofunkcionalne adaptacije posle akutnog moždanog udara veliki broj eksperimentalnih i kliničkih studija ukazuje na složene mehanizme lateralizacije, odnosno kortikalne kontrole dominantnosti ruke, i transkalozalne inhibicije.

Lateralizacija lezije utiče na postapoplektičnu reorganizaciju korteksa. Primenom transkranijalne magnetne stimulacije je pokazano da je kortikalni prag potreban za izvođenje pokreta viši za nedominatnu ruku (32). Smatra se da postoje razlike u kortikalnoj organizaciji pri pokretima nedominatnom u odnosu na dominantnu ruku (16, 33, 34). Dok su pokreti dominantnom rukom udruženi s aktivacijom levog SM1, pokreti nedominatnom rukom su udruženi s aktivacijom i desnog i levog premotornog polja (PMP) što se dalje značajno povećava posle oštećenja uzrokovanog akutnim moždanim udarom (21, 35). Primena fNMR-a na bolesnicima s hroničnim moždanim udarom pokazuje značajnu razliku u aktivaciji korteksa pri izvođenju pokreta prstima u zavisnosti od lateralizacije oštećenja. Kod bolesnika s parezom nedominatne ruke registruje se veći stepen aktivacije PMP-a neoštećene (ipsilateralne) hemisfere u poređenju s bolesnicima s parezom dominantne ruke (36).

Takođe, od značaja su neuroradiološka ispitivanja postapoplektične interhemisferične inhibicije koja može da doprinese postojećoj disfunkciji. Važno je naglasiti da je i kod zdravih ispitanika prisutna asimetrija u transkalozalnom prenosu informacija. Sekvencijalnu aktivaciju dominantne hemisfere sledi aktivacija subdominantne hemisfere, tj. kašnjenje nedominatne ruke (10–40 msek) označeno kao interhemisferično vreme prenosa (37). Primenom fNMR-a na zdravim desnorukim ispitanicima je pokazano da pri pokretima ruke aktivnost istostranog M1 odražava ne samo istostranu inervaciju preko neukrštenih vlakana KST-a već i transkalozalnu inhibitornu kontrolu iz podudarnog kortikalnog polja suprotne hemisfere (38). s porastom frekvence pokreta levom rukom registrovano je smanjenje inaktivacije levog M1, dok je s porastom frekvence pokreta desnom rukom registrovano povećanje inaktivacije desnog M1. Na osnovu ovih rezultata iznesen je zaključak o povećanoj transkalozalnoj inhibiciji iz podudarnog kortikalnog polja suprotne hemisfere pri pokretima desnom rukom (iz levog u desni M1), koja nadvladava aktivaciju desnog M1. Prema navedenom, dominantnost leve hemisfere u motornoj kontroli ruke rezultat je dominantnosti levog M1 u transkalozalnoj inhibiciji tj. relativno većeg efekta leve motorne kore na desnu, kao i asimetrične istostrane inervacije preko neukrštenih vlakana KST-a. Prema ovim podacima formirana su dva modela asimetrije motornih funkcija koji se međusobno ne isključuju: prvi polazi od intrahemisferične specijalizovanosti, dok se drugi zasniva na razlici u transkalozalnoj inhibiciji između dveju motornih kora (39). Drugi model je u skladu s modelom kortikalne aktivacije po kom se pokreti šaka generišu bilateralno, ali se zbog transkalozalne inhibicije izvode unilateralno (39, 40). Kod bolesnika s akutnim moždanim udarom pri pokretima paretičnom rukom registruje se inhibicija iz korteksa neoštećene ka korteksu oštećene hemisfere, označena kao „interhemisferična inhibicija/kompeticija“ (41). Stepenn smanjenja interhemisferične inhibicije pozitivno korelira s funkcionalnim oporavkom ruke u humanom modelu plastičnosti (42). Kod bolesnika sa subkortikalnom lezijom se takođe registruje patološko povećanje stepena inhibicije iz korteksa neoštećene prema korteksu oštećene hemisfere, što dodatno slabi motornu funkciju paretične ruke (43, 44).

ZAKLJUČAK

Motorni deficit predstavlja glavni uzrok dugostrajne onesposobljenosti bolesnika koji su preživeli moždani udar. Dokazi koje pružaju savremene neuroradiološke studije ukazuju na to da motorni oporavak mozga posle akutnog moždanog udara zavisi od više različitih mehanizama, još uvek nedovoljno poznatih. Njihovo upoznavanje bi značajno doprinelo i mnogobrojnim terapijskim naporima u neurorehabilitaciji (45).

SKRAĆENICE

AMU – akutni moždani udar
 DD – dugotrajna depresija
 DP – dugotrajna potencijacija
 GABA – γ -aminobuterna kiselina
 FNMR – funkcionalna nuklearna magnetna rezonanca
 IL – indeks lateralizacije
 KST – kortikospinalni trakt
 M1 – primarno motorno polje
 NMDA – N-metil-D-aspartat
 PET – pozitronska emisijska tomografija
 PMP – premotorno polje
 R – receptor
 S1 – primarno somestetsko polje
 SM1 – primarno somestetsko i motorno polje
 SMP – suplementarno motorno polje

LITERATURA

- Seitz RJ, Azari NP, Knorr U, Binkofski F, Herzog H, Freund HJ. The role of diaschisis in stroke recovery. *Stroke* 1999; 30: 1844–50.
- Hebbs DG. The organisation of behaviour. New York: John Wiley & Sons Inc, 1949.
- Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* 1984; 224: 591–605.
- Rossini PM, Calautti C, Pauri F, Baron JC. Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *Lancet Neurol* 2003; 2: 493–502.
- Dancause N, Nudo RJ. Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Progress Brain Res* 2011; 192: 273–95.
- Ziemann U, Meintzschel F, Korchounov A, Ilic TV. Pharmacological modulation of plasticity in the human motor cortex. *Neurorehabil Neural Repair* 2006; 20: 243–51.
- Ziemann U, Ilić TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 1666–72.
- Qu M, Mittmann T, Luhmann HJ, Schleicher A. Long-term changes of ionotropic glutamate and GABA receptors after unilateral permanent focal cerebral ischemia in the mouse brain. *Neuroscience* 1998; 85: 29–43.
- Buchkremer-Ratzmann I, August M, Hagemann G, Witte OW. Electrophysiological transcortical diaschisis after cortical photothrombosis in rat brain. *Stroke* 1996; 27: 105–11.
- Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1765–78.
- Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 1998; 18: 7000–7.
- Carey LM, Abbot DF, Egan GF, et al. Evolution of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2006; 20: 24–41.
- Ward LM. Human neural plasticity. *Trends Cogn Sci* 2001; 5: 325–7.
- Calautti C, Leroy F, Guineestre JY, Marie RM, Baron JC. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery. *NeuroReport* 2001; 12: 3883–6.
- Nelles G, Jentzen W, Bockisch A, Diener HC. Neural substrates of good and poor recovery after hemiplegic stroke: A serial pet study. *J Neurol* 2011; 258: 2168–75.
- Cramer SC, Nelles G, Benson RR, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2518–27.
- Dettmers C, Stephan KM, Lemon RN, Frackowiak RSJ. Reorganization of the executive motor system after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 187–200.
- Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJS, Frackowiak RSJ. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 1992; 31: 463–72.
- Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, Levine SR, Welch KM. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke* 1998; 29: 112–22.
- Fujii Y, Nakada T. Cortical reorganization in patients with subcortical hemiparesis: neural mechanisms of functional recovery and prognostic implication. *J Neurosurg* 2003; 98: 64–73.
- Seitz RJ, Hoflich P, Binkofski F, Tellman L, Herzog H, Freund HJ. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol* 1998; 55: 1081–8.
- Cicinelli P, Pasqualetti P, Zaccagnini M, Traversa R, Oliveri M, Rosini PM. Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage. *Stroke* 2003; 34: 2653–8.
- Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002; 33: 1610–7.

24. Calautti C, Leroy F, Guinecestre JY, Baron JC. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed- performance paradigm. *Stroke* 2001; 32: 2534–42.
25. Rehme AK, Fink GR, Von Cramon DY, Grefkes C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal fMRI. *Cerebral Cortex* 2011; 21: 756–68.
26. Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V. On the reorganization of sensory hand areas after monohemispheric lesion: a functional/anatomical (MRI) integrative study. *Brain Res* 1998; 782: 153–66.
27. Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* 2004; 61: 1844–8.
28. Ward N. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke. *J Physiol* 2011; 589: 5625–32.
29. Marshall R, Perera G, Lazar R, Krakauer J, Constantine R, DeLaPaz R. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 2000; 31: 656–61.
30. Gerloff C, Bushara K, Sailer A. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2005; 129: 791–808.
31. Strens LH, Fogelson N, Shanahan P. The ipsilateral human motor cortex can functionally compensate for acute contralateral motor cortex dysfunction. *Curr Biol* 2003; 13: 1201–5.
32. Priori A, Oliviero A, Donati E, Callea L, Bertolasi L, Rothwell JC. Human handedness and asymmetry of the motor cortical silent period. *Exp Brain Res* 1999; 128: 390–6.
33. Cramer SC, Mark A, Barquist K, et al. Motor cortex activation is preserved in patients with chronic hemiplegic stroke. *Ann Neurol* 2002; 52: 607–16.
34. Muellbacher W, Facchini S, Boroojerdi B, Hallett M. Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 344–9.
35. Kato H, Izumiyama M, Koizumi H, Takahashi A, Itoyama Y. Near-Infrared spectroscopic topography as a tool to monitor reorganization after hemiparetic stroke: a comparison with functional MRI. *Stroke* 2002; 33: 2032–6.
36. Zemke AC, Heagerty PJ, Lee C, Cramer SC. Motor cortex organization after stroke is related to side of stroke and level of recovery. *Stroke* 2003; 34: e23–e28.
37. Derakhshan I. Why nondominant hand movements cause bilateral cortical activation in emission imaging. *Stroke* 2003; 34: 3.
38. Hayashi MJ, Saito DN, Aramaki Y, Asai T, Fujibayashi Y, Sadato N. Hemispheric asymmetry of frequency-dependent suppression in the ipsilateral primary motor cortex during finger movement: A functional magnetic resonance imaging study. *Cerebral Cortex* 2008; 18: 2932–40.
39. Ghacibeh GA, Mirpuri R, Drago V, Jeong Y, Heilman KM, Triggs WJ. Ipsilateral motor activation during unimanual and bimanual motor tasks. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 325–32.
40. Schaefer SY, Haaland KY, Sainburg RL. Ipsilesional motor deficit following stroke reflect hemispheric specialization for movement control. *Brain* 2007; 130: 2146–58.
41. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 55: 400–9.
42. Floel A, Hummel F, Duque J, Knecht, Cohen LG. Influence of somatosensory input on interhemispheric interactions in patients with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22: 477–85.
43. Duque J, Hummel F, Celnik P. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke *Neuroimage* 2005; 28: 940–6.
44. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 2006; 5: 708–12.
45. Johanson BB. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 147–59.