



UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN

ESCUELA DE
CIENCIA Y
TECNOLOGÍA

Alteración de la organización del sistema motor en niños con epilepsia luego de una hemisferotomía: un estudio de conectividad estructural y funcional

Gabriela De Pino

Tesis de Licenciatura en Física Médica

Escuela de Ciencia y Tecnología

Universidad Nacional de San Martín

Diciembre 2017

Tema: Alteración de la organización del sistema motor en niños con epilepsia luego de una hemisferectomía: un estudio de conectividad estructural y funcional

Alumno: Gabriela De Pino **LU n°:** 848/97

Lugar de trabajo: Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI)

Directora del trabajo: Dra. Mirta F. Villarreal

Co-directora: Dra. Mariana N. Castro

Fecha de iniciación: Diciembre 2016

Fecha de finalización: Diciembre 2017

Fecha de examen:

Jurado:

Trabajo final de Tesis aprobado por:

Autor

Jurado

Director

Jurado

Director de la Comisión de Tesis de
Licenciatura

Jurado

Agradecimientos

ÍNDICE

Resumen	1
Abreviaturas	3
1 Introducción	7
2 Objetivos	9
2.1 Objetivos generales.....	9
2.2 Objetivos específicos.....	9
3 Epilepsia y Cirugía de Epilepsia	10
3.1 Epilepsia.....	10
3.2 Técnica quirúrgica. Hemisferotomía.	11
4 Imágenes por Resonancia Magnética funcional	15
4.1 Introducción a la IRM	15
4.2 Introducción a la IRMf	16
4.3 Señal BOLD y función de respuesta hemodinámica.....	17
4.4 Relación señal/ruido – Método de adquisición en IRMf	19
4.5 Diseño Experimental – IRMf con tareas	20
4.6 Mapas estadísticos paramétricos y mapas de activación cortical	22
4.6.1 Áreas Corticales.....	22
4.6.2 Homúnculo cortical – Corteza motora y sensitiva.....	23
4.7 IRMfr y conectividad funcional	25
5 Imágenes por Resonancia Magnética de difusión	28
5.1 Introducción a la IRMd	28
5.2 Difusión.....	28
5.3 Difusión del agua en el cerebro	30
5.4 Relación señal/ruido - Métodos de adquisición en IRMd.....	31
5.5 Modelos de difusión.....	33
5.5.1 Modelo Tensorial - DTI.....	33
5.5.2 Deconvolución Esférica Restringida - CSD	35
5.6 Tractografía.....	37
5.6.1 Anatomía.....	38
5.6.2 Plasticidad neuronal	39

6 Métodos	42
6.1 Participante.....	42
6.2 Adquisición	42
6.2.1 IRMf	43
6.2.2 Imágenes estructurales.....	44
6.3 Procesamiento	44
6.3.1 IRMf	44
6.3.2 Imágenes estructurales.....	48
6.4 Análisis.....	52
6.4.1 Análisis de IRMf.....	52
6.4.2 Análisis de Imágenes estructurales	54
6.4.3 Conectomas.....	56
7 Resultados	58
7.1 Resultados Clínicos.....	58
7.2 Resultados Quirúrgicos	58
7.3 IRMf	60
7.3.1 IRMf con tareas	60
7.3.2 IRMfr – Conectividad Funcional	62
7.4 IRMd	66
7.4.1 Tractografía	66
7.4.2 Conectividad estructural	67
8 Discusión	74
8.1 Recuperación clínica.....	74
8.2 Reorganización cortical y conectividad funcional	76
8.3 Tractografía y conectividad estructural.....	80
9 Conclusiones	86
Referencias	88

Resumen

La epilepsia es un trastorno neurológico caracterizado por una actividad eléctrica neuronal anormal en la corteza cerebral que provoca convulsiones espontáneas y recurrentes que causan alteraciones en el comportamiento, motoras, del lenguaje y/o sensoriales. Tiene una alta prevalencia, siendo mayor en niños que en adultos, y alrededor del 30% tiene diagnóstico de epilepsia médicamente intratable (EMI). Esto conlleva un alto impacto personal y un gran costo socio-económico, y frecuentemente se requiere tratamiento mediante quirúrgico como la hemisferotomía. Esta intervención conlleva efectos colaterales graves, entre ellos la hemiplejía debido a la desconexión corticoespinal. A pesar de la recuperación motora post-quirúrgica en la mayoría de los casos, no hay acuerdo sobre los mecanismos subyacentes. El propósito de esta tesis fue estudiar, tanto pre como post-hemisferotomía, la activación cortical motora, la conectividad funcional (CF) y la conectividad estructural (CE) en un paciente con EMI a fin de indagar los mecanismos subyacentes a la recuperación post-quirúrgica de las funciones motoras.

Los resultados mostraron a partir de la activación cortical, el reclutamiento de nuevas áreas para el control de las funciones motoras ipsilaterales perdidas; a partir de la CF, un aumento progresivo en la sincronización de las regiones corticales del hemisferio sano; y a partir de la CE un aumento en las conexiones de sustancia blanca de dicho hemisferio. A su vez, estos cambios acompañan una progresiva recuperación motora del paciente. El aumento de las conexiones estructurales en el hemisferio sano fue previo al aumento de la CF y a la activación de la corteza motora contralateral. Con respecto a la función motora específicamente, se mostró activación de la corteza sensitivo-motora ipsilateral y cerebelosa bilateral a partir de la IRMf con las tareas de los miembros paréticos. Asimismo estas regiones presentaron aumento de la CF y CE con el resto de las regiones del hemisferio sano y del cerebelo.

Estos hallazgos corroboran la ya conocida función compensatoria del hemisferio sano a lo largo del tiempo, y presentan al cerebelo con un rol clave en la remodelación cerebral postquirúrgica. Asimismo, sugieren que las áreas de la corteza motora contralateral, principalmente el área motora suplementaria, junto con el cerebelo y estructuras subcorticales bilaterales, jugarían roles importantes en la reorganización funcional y estructural post-quirúrgica, no sólo durante la realización de tareas motoras, sino también durante el reposo. Asimismo, sugieren la existencia de una dependencia inicial en la reestructuración y fortalecimiento de las vías nerviosas para conseguir luego una reorganización a nivel cortical y funcional. Sin embargo, es necesario ser cautelosos en la interpretación de los resultados dada la limitación que conlleva la evaluación de un único caso clínico. Será necesario delinear nuevos estudios con técnicas de neuroimágenes multimodales que permitan evaluar una muestra mayor de pacientes a fin de poder mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes a la EMI.

Abreviaturas

3M, 12M, 24M: 3, 12 y 24 meses, respectivamente

AAL: atlas anatómico automatizado parcelado (*Automated Anatomical Labeling*)

ADC: coeficiente de difusión aparente (*Apparent Diffusion Coefficient*)

AMS: área motora suplementaria

BOLD: dependiente de los niveles de oxígeno en sangre (*Blood Oxygen Level Dependent*)

CE: conectividad Estructural

CF: conectividad Funcional

CSD: deconvolución esférica restringida (*Constrained Spherical Deconvolution*)

dHB: desoxi-hemoglobina

DTI: Imágenes de Tensor de Difusión (*Diffusion Tensor Imaging*)

EEG: electro-encefalografía

EMI: epilepsia médicamente intratable

EPI: imágenes eco-planares (*Echo-Planar Imaging*)

FA: fracción de anisotropía

FACT: método matemático de propagación de fibras (*Fiber Assignment by Continuous Tracking*)

FBC: facio-braquio-crural

FOD: distribución de la orientación de las fibras (*Fibre Orientation Distribution*)

GLM: modelo general lineal (*General Linear Model*)

GRE: gradiente-eco o eco de gradiente (*Gradient Recalled Echo*)

Hb: oxi-hemoglobina

hrf: función de respuesta hemodinámica (*hemodynamic response function*)

IRMd: Imágenes por Resonancia Magnética de difusión

IRMf: Imágenes por Resonancia Magnética funcional

IRMfr: Imágenes por Resonancia Magnética funcional en estado de reposo

LUT: *look up table*

MNI: sistema de coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal (*Montréal Neurological Institute*)

Post-Cx: post-quirúrgico

Pre-Cx: pre-quirúrgico

RF: radiofrecuencia

RM: Resonancia Magnética

ROI: región de Interés (*Region Of Interest*)

SE: espín-eco o eco de espín (*Spin Echo*)

SNR: relación señal/ruido (*Signal to Noise Ratio*)

Streamlines: representación matemática abstracta de fibras nerviosas

TE: tiempo de eco

TR: tiempo de repetición

TSM: transección subpial múltiple

1 Introducción

La epilepsia es un trastorno neurológico que se caracteriza por la aparición de actividad eléctrica neuronal excesivamente sincronizada y anormal en la corteza cerebral. Este fenómeno provoca convulsiones espontáneas y recurrentes que causan alteraciones en el comportamiento, motoras, del lenguaje y/o sensoriales. La epilepsia tiene una prevalencia aproximada de 1,5-5% de la población general (Bell et al., 2014), siendo mayor en niños que en adultos. De esta proporción, alrededor del 30% tiene diagnóstico de epilepsia médicamente intratable (EMI; Souirti et al., 2016). La resistencia a las drogas es un problema mayor en la epilepsia ya que se asocia a un aumento en la morbi-mortalidad, a dificultades de integración social y profesional, a disminución del rendimiento cognitivo e incluso a trastornos psiquiátricos. En consecuencia, todo esto conlleva un alto impacto personal y un gran costo socio-económico (Souirti et al., 2016).

Las convulsiones producen cambios metabólicos en el cerebro, incluyendo un aumento de 2 a 3 veces la tasa de consumo de oxígeno y glucosa en el cerebro, así como un aumento del flujo sanguíneo en el sitio de la descarga. Los cambios cerebrales secundarios a la actividad convulsiva pueden incluir pérdida de células neuronales, necrosis y degeneración de neuronas focales y distales al foco epiléptico en cuestión (Holmes, 1991).

La cirugía de epilepsia es frecuentemente la única opción viable para eliminar o reducir las crisis convulsivas en pacientes con EMI. Particularmente, la hemisferectomía funcional (hemisferotomía) se utiliza como tratamiento opcional en niños con EMI desde la década de 1970 (Samargia y Kimberley, 2009). La hemisferotomía involucra la desconexión de los lóbulos frontal y occipital afectados de los demás hemisferios no afectados.

Usualmente, el éxito de este procedimiento se cuantifica en términos del control de crisis, y hay una alta tasa de éxito en minimizar o incluso eliminar las convulsiones en infantes y niños (Jonas et al., 2004; van Empelen et al., 2005; Lettori et al., 2008). Sin embargo, hay efectos colaterales post-quirúrgicos que deterioran significativamente la calidad de vida del paciente, como deterioro cognitivo, del lenguaje y, principalmente, motor. En este sentido, algunos pacientes presentan una gran mejoría respecto de las convulsiones pero permanecen con importantes trastornos motores, como por ejemplo hemiplejía.

La corteza cerebral de los mamíferos puede adaptarse a daños del sistema nervioso central a través de cambios que ocurren a nivel celular, de reorganización funcional de áreas corticales intactas, y utilizando o generando nuevos caminos nerviosos (Barth y Stanfield, 1990; Hicks y D'Amato, 1970; Waxman, 1988).

Durante la niñez el sistema nervioso presenta una gran plasticidad neuronal por lo que muchos de los niños operados recuperan estos déficits en un gran porcentaje. Incluso, se ha descrito que la recuperación de los déficit motores tiene un gradiente proximal a distal (de Bode et al., 2005; Basheer et al., 2007), con una mayor recuperación en miembros inferiores (Choi et al., 2010). Sin embargo, no han sido descritos los mecanismos específicos a través de los cuales se logra dicha recuperación, teniendo en cuenta que los tractos motores fueron seccionados en la hemisferectomía.

Cuando el hemisferio afectado se remueve quirúrgicamente, el hemisferio remanente no-afectado puede gradualmente tomar las funciones de éste que se perdieron (Honda et al., 2010).

Estudios post-quirúrgicos y neurofisiológicos sugieren que el proceso de reorganización funcional comienza brevemente después de la cirugía y puede continuar durante los 2 años posteriores (van Empelen et al., 2005), pero no hay estudios que hayan hecho un seguimiento de pacientes combinando varias técnicas avanzadas de neuroimágenes durante tanto tiempo, antes y después de la cirugía.

Recientemente, Govindan et al. proponen una reorganización en el hemisferio contralateral intacto, en la vía córtico-ponto-cerebelosa y en la sustancia blanca del cerebelo (Govindan et al., 2012). Incluso, Meoded et al. proponen a la degeneración Walleriana y/o transneuronal en el hemisferio remanente (Meoded et al., 2013). Ambos estudios utilizaron técnicas de tractografía por resonancia magnética. Sin embargo, no hay hasta la fecha estudios que investiguen de manera simultánea, pre y post-hemisferectomía, y con correlato clínico, la conectividad estructural cerebral, el estado de las vías nerviosas remanentes, la conectividad funcional y la activación cortical motora.

En consecuencia, en esta tesis se aborda el estudio mediante las técnicas mencionadas en un paciente con EMI a fin de indagar los mecanismos subyacentes a la reorganización cerebral y a la recuperación post-quirúrgica de las funciones motoras.

2 Objetivos

2.1 Objetivos generales

El objetivo general de este proyecto es estudiar mediante resonancia magnética funcional (IRMf), estructural e imágenes de difusión (IRMd) las vías mediante las cuales se logra compensar el déficit motor luego de una hemisferotomía en niños con epilepsia médicamente intratable. Asimismo se determinará el valor de la utilización de dichas técnicas y de las diferentes metodologías de análisis en la evaluación de los pacientes con esta patología.

2.2 Objetivos específicos

En un niño de 11 años con diagnóstico de epilepsia médicamente intratable antes y después (3, 12 y 24 meses) de realizarle una hemisferotomía derecha:

- a) describir la anatomía pre y post-quirúrgica y el correlato con la evolución clínica del paciente;
- b) caracterizar la activación cortical durante paradigmas motores mediante IRMf;
- c) caracterizar la conectividad cerebral funcional durante el estado de reposo mediante resonancia magnética funcional (IRMfr)
- d) caracterizar específicamente la conectividad funcional de las áreas involucradas en tareas motoras mediante IRMfr;
- e) caracterizar la tractografía de las vías motoras mediante IRMd;
- f) caracterizar la conectividad estructural cerebral mediante IRMd.
- g) caracterizar específicamente la conectividad estructural de las áreas involucradas en tareas motoras mediante IRMd;
- h) correlacionar los resultados obtenidos en los diferentes momentos de evaluación;
- i) correlacionar los resultados obtenidos con los resultados clínicos del paciente.

3 Epilepsia y Cirugía de Epilepsia

3.1 Epilepsia

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que afecta a personas de todas las edades, aunque tiene mayor incidencia en niños. Se caracteriza por la aparición transitoria de actividad eléctrica neuronal excesivamente sincronizada y anormal en la corteza cerebral. Estas descargas eléctricas provocan sintomatología clínica caracterizada por convulsiones recurrentes. Las convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas).

En la actualidad, unos 50 millones de personas de todo el mundo padecen epilepsia. La proporción estimada de la población general con epilepsia activa (es decir, ataques continuos o necesidad de tratamiento) en algún momento dado oscila entre 4 y 10 por 1000 personas, y es aún mayor en países de ingresos bajos y medianos (entre 7 y 14 por 1000 personas), donde representan un 80% del total mundial. Más aún, se considera la epilepsia como una enfermedad infantil; según estimaciones, 4 de cada 1000 niños de entre 6 y 14 años debutará con epilepsia (Organización Mundial de la Salud, OMS, 2017). La epilepsia a edades tempranas interfiere en el neurodesarrollo, por lo que es importante hacer un diagnóstico precoz y comenzar rápidamente el tratamiento.

Estudios recientes en los países de ingresos bajos y medianos han revelado que hasta un 70% de los niños y adultos diagnosticados recientemente de epilepsia pueden tratarse con éxito (es decir, tener sus convulsiones completamente controladas) con fármacos anticonvulsivantes. A veces no es suficiente con un solo fármaco y deben asociarse varios. En estos pacientes controlados con éxito, puede retirarse el tratamiento tras 2 a 5 años de mantenerse sin crisis sin riesgo de recaídas. Sin embargo, se estima que alrededor del 30% tiene diagnóstico de epilepsia médicamente intratable (EMI; Souirti et al., 2016); es decir, crisis que no pueden controlarse farmacológica ni nutricionalmente. La resistencia a las drogas es un problema mayor ya que se asocia a un aumento en la morbi-mortalidad, a dificultades de integración social y profesional, a disminución del rendimiento cognitivo e incluso a trastornos psiquiátricos. En consecuencia, todo esto conlleva un alto impacto personal y un gran costo socio-económico (Souirti et al., 2016).

En cuanto a la etiología, el tipo más frecuente de epilepsia, que afecta a 6 de cada 10 personas, es la epilepsia idiopática o primaria, de origen predominantemente genético, en la que se dan convulsiones pero no se observan alteraciones neurológicas o lesiones estructurales en el cerebro. La epilepsia con causas conocidas se denomina epilepsia secundaria o sintomática, y puede deberse a traumatismos graves, malformaciones congénitas o alteraciones genéticas asociadas con malformaciones cerebrales, infecciones cerebrales, algunos síndromes genéticos, tumores, entre otras.

Las convulsiones pueden ir desde episodios muy breves de ausencia o de contracciones musculares hasta convulsiones prolongadas y graves. Su frecuencia también puede variar desde menos de una al año hasta varias al día. Las características de los ataques son variables y dependen de la función que llevan a cabo las neuronas de la zona del cerebro en la que empieza el trastorno, así como de su propagación. Pueden producirse síntomas transitorios, como ausencias o pérdidas de conocimiento, y trastornos del movimiento, de los sentidos (en particular la visión, la audición y el gusto), del lenguaje, del humor o de otras funciones cognitivas.

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, <https://www.ilae.org>) clasifica las crisis epilépticas como generalizadas o focales, dependiendo de si ocurren y afectan rápidamente a redes distribuidas bilateralmente (crisis generalizadas) o a redes bien localizadas limitadas a un hemisferio cerebral (focales).

Las crisis focales o parciales pueden manifestarse de diversas formas:

- crisis parcial simple, donde se produce una alteración del movimiento, la memoria y las sensaciones, además de los sentidos de la vista y el oído, pero sin pérdida del conocimiento;
- crisis parcial compleja, las más frecuentes, en la que hay pérdida del conocimiento y la persona que la padece puede aparentar un estado de trance acompañado de una repetición compulsiva de ciertos movimientos
- crisis secundariamente generalizada, que comienza como una crisis parcial y se extiende al resto del cerebro convirtiéndose en una crisis generalizada.

Las crisis generalizadas también pueden manifestarse de distintas formas:

- crisis de ausencia (antiguamente llamada “pequeño mal”), más frecuentes en niños y que implican una interrupción de la consciencia donde la persona que sufre la crisis pierde el conocimiento mientras aparenta mantener fija la mirada en un punto concreto;
- crisis mioclónicas: se caracterizan por provocar una sacudida brusca y muy rápida de las extremidades, que dura escasos segundos;
- crisis clónicas, que son mioclonus que se repiten con una frecuencia de 2-3 por segundo;
- crisis de atonía, que producen la pérdida de tono muscular, produciendo el colapso de la persona;
- crisis tónicas: tras una pérdida repentina de la consciencia, los músculos de todo el cuerpo se contraen y sufren una hiperextensión brusca;
- crisis convulsivas tónico-clónicas, (antiguamente llamada “gran mal”), que incluyen una contracción inicial de los músculos (fase tónica) que puede producir lesiones por mordedura de la lengua, incontinencia urinaria y ausencia de movimientos respiratorios, seguido de contracciones musculares rítmicas (fase clónica). Este tipo de crisis es lo que coloquialmente se llama un 'ataque epiléptico'.

Las convulsiones producen cambios metabólicos en el cerebro, incluyendo un aumento de 2 a 3 veces la tasa de consumo de oxígeno y glucosa, así como un aumento del flujo sanguíneo en el sitio de la descarga. Los cambios cerebrales secundarios a la actividad convulsiva pueden incluir pérdida de células neuronales, necrosis y degeneración de neuronas focales y distales al foco epiléptico en cuestión (Holmes, 1991). Esto lleva a largo plazo a un gran deterioro del tejido cerebral, con las consiguientes consecuencias clínicas a largo plazo como por ejemplo deterioro cognitivo. De este modo, la cirugía de epilepsia es frecuentemente la única opción viable para eliminar o reducir las crisis convulsivas en pacientes con EMI. Particularmente, se utiliza como tratamiento opcional en niños con EMI desde la década de 1970 (Samargia y Kimberley, 2009).

3.2 Técnica quirúrgica. Hemisferotomía.

La hemisferectomía anatómica es un procedimiento neuroquirúrgico que consiste en la extracción de un hemisferio cerebral. Los primeros registros de hemisferectomías anatómicas son de finales de 1920 para el tratamiento de tumores (Dandy, 1928). El primer paciente con epilepsia tratado con

este procedimiento fue un niño en 1938, operado por McKenzie en Toronto. El paciente permaneció sin crisis luego de la cirugía, lo que impulsó a otros cirujanos a repetir el procedimiento. Fueron descritas dos técnicas principales de hemisferectomías: la remoción de un hemisferio “en bloque”, reportada por Rasmussen (Rasmussen, 1983) y la remoción en fragmentos reportada por Dandy y Penfield (Dandy, 1928; Penfield y Erickson, 1941). Dado que la mayoría de los pacientes permanecía sin crisis luego de la cirugía, el procedimiento se realizó hasta mediados de 1960, cuando comenzaron a reportarse complicaciones a largo plazo, tales como hidrocefalo y hemosiderosis (Oppenheimer y Griffith, 1966); lo que llevó a los neurocirujanos a abandonar el procedimiento. A partir de entonces las técnicas quirúrgicas fueron evolucionando y se introdujeron variaciones a las mismas para tratar de evitar las complicaciones reportadas (Adams, 1983; Peacock et al., 1996; Ignelzi y Bucy, 1968).

Una variación particularmente interesante de la técnica de hemisferectomía anatómica fue la hemisferectomía funcional, introducida por Rasmussen en la década del 70, que consistía en remover una parte de la región central y temporal del cerebro mientras sólo desconectaba el resto (Rasmussen, 1973; Rasmussen, 1983). Rasmussen había observado que cuando se dejaba parte del hemisferio, las complicaciones de la cirugía disminuían (Fig. 3.1 B).

Siguiendo con esta línea de pensamiento, en la década del 90 se inició una nueva era de hemisferectomía funcional con la introducción de dos estrategias diferentes descritas casi en simultáneo, englobadas colectivamente como hemisferotomías: la estrategia vertical, descrita por Delalande y colegas (1992); y la estrategia lateral descrita por Villemure y colegas (Villemure y Rasmussen, 1993; Villemure y Rasmussen, 1990; Villemure, Vernet y Delalande, 2000), ambas basadas en la desconexión del hemisferio lesionado. El objetivo de esta variación era obtener resultados comparables a la hemisferectomía anatómica con respecto al control de las crisis convulsivas, reduciendo al mismo tiempo las complicaciones de la misma al remover menos cerebro. En el paciente estudiado en esta tesis se utilizó la hemisferotomía vertical parasagital (Delalande et al., 1992) modificada por Delalande y colegas en 2007 (ver Delalande et al., 2007 para profundizar sobre la técnica de abordaje quirúrgico). (Fig. 3.1 C)

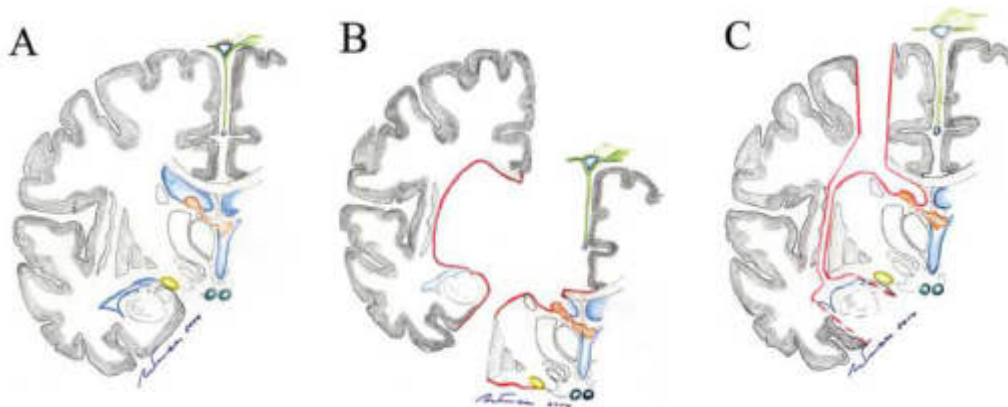


Fig. 3.1. Esquemas de dos tipos de hemisferotomías. A) Vista coronal del cerebro a nivel de estructuras subcorticales. B) Hemisferectomía funcional (Rasmussen). C) Técnica de hemisferotomía vertical parasagital (Delalande). Se observa que las estructuras subcorticales permanecen conectadas luego de la cirugía. Fuente: Griessenauer et al., 2014

En resumen, las técnicas de hemisferotomía son producto de una modificación de las técnicas de resección y están basadas en el concepto de que la interrupción de las vías de descarga epileptógena tendrá el mismo efecto en el control de las crisis que la remoción del foco. La resección de sólo una mínima cantidad de corteza cerebral está asociada a una disminución de las complicaciones en el corto y largo plazo. Asimismo, los procedimientos en general son más rápidos y conllevan menos pérdida de sangre.

La hemisferotomía es una opción importante de tratamiento para las EMI, mayormente aplicada en niños, donde recientemente se ha observado que tienen resultados comparables a los de la resección en cuanto al control de las crisis convulsivas, con 65-90% de pacientes operados libres de crisis (Graveline et al., 1999; Griessenauer et al., 2015) asociándose asimismo a una menor morbilidad a través de la disminución de las complicaciones post-quirúrgicas (de Ribaupierre y Delalande, 2008). Sin embargo, la hemisferotomía tiene el efecto adverso de la pérdida de todas las funciones cerebrales ubicadas en el hemisferio epiléptico, por lo que la hemidesconexión invariablemente conlleva a una hemiparesia contralateral, que muy frecuentemente es tan severa que puede ser permanente. Por este motivo es que es una técnica mayormente aplicada en niños, debido a la mayor plasticidad cerebral reportada en ellos (Chugani et al., 1996).

Por otra parte, existen algunas técnicas quirúrgicas de reducción de la propagación del foco epiléptico, como la callosotomía y la transección subpial múltiple (TSM). La callosotomía consiste en la remoción del cuerpo calloso; es decir, de fibras nerviosas que conectan ambos hemisferios cerebrales, para evitar la propagación de las crisis epilépticas hacia el hemisferio sano. En la TSM, en cambio, se reducen parcialmente las conexiones del sitio epileptógeno, sin resección del mismo. El objetivo es lograr el menor daño cerebral posible a fin de evitar déficits neurológicos. Cabe aclarar que el paciente evaluado en este trabajo había sido previamente intervenido con una callosotomía y con la técnica de TSM.

4 Imágenes por Resonancia Magnética funcional

4.1 Introducción a la IRM

La resonancia magnética (RM) por imágenes (IRM) es una técnica de adquisición que produce imágenes tomográficas y señales de las características internas físicas, químicas y funcionales de los distintos órganos del cuerpo al medir externamente señales de resonancia magnética nuclear. Físicamente está basada en el fenómeno de resonancia magnética observado independientemente por Félix Bloch y Edgard Purcell en 1946.

Este capítulo abordará específicamente una técnica especial de IRM, la resonancia magnética funcional. Debido a la especificidad del método, no está dentro de los objetivos del trabajo profundizar sobre la IRM en general, por lo que el lector interesado en el tema puede referenciarse a una gran variedad de textos introductorios (Huettel et al., 2004; Bandettini et al., 2000) y específicos (Brown et al., 2014; Liang y Lauterbur, 2000; Jianming, 1998).

Brevemente, la IRM se basa en el hecho de que los núcleos atómicos con número impar de protones poseen un momento magnético nuclear neto no nulo; de forma tal que al ser sometidos a un campo magnético externo pueden absorber y emitir radiación electromagnética, que a su vez puede inducir una señal eléctrica en una antena receptora. Dicha señal puede ser finalmente digitalizada y procesada para la formación ulterior de la imagen.

El resonador consiste básicamente de un gran imán que produce un poderoso campo magnético estático y homogéneo (B_0). En la mayoría de los resonadores clínicos actuales, dicho campo se forma a partir del bobinado en forma de solenoide de un material superconductor enfriado con helio líquido. El diámetro de dicho solenoide, que forma un tubo por el cual entra en el equipo el paciente, es de entre 80 cm y 1 m. Los campos magnéticos que se utilizan típicamente en la clínica son de entre 1,5 y 3 Teslas (1 Tesla = 10000 Gauss), que representan entre 30000 y 60000 veces el campo magnético terrestre, respectivamente. Además del imán principal, existen más bobinas dentro del resonador, que incluyen las bobinas de *shimming*, las de gradientes y las de radiofrecuencia (RF). Las bobinas de *shimming* se usan para compensar las inhomogeneidades del B_0 . Las bobinas de gradientes generan variaciones lineales controladas del campo B_0 en cualquier dirección, lo cual es esencial para elegir el plano del corte anatómico, la localización de la señal y la formación final de la imagen. La bobina de RF se encarga de enviar pulsos de radiofrecuencia en el paciente, generando la magnetización de la cual se obtendrá la señal de resonancia. Al aplicar la doble transformada de Fourier a la señal recuperada por la antena se obtiene la imagen.

En una sesión típica de resonancia de cerebro, el paciente está acostado en posición supina mientras la camilla se mueve para que ingrese dentro del tubo del imán. Las imágenes estructurales y funcionales se programan desde una consola dentro de la sala de control que se encuentra al lado del resonador, donde se seleccionan las orientaciones de los cortes y las secuencias de IRM apropiadas. Las secuencias de IRM son una serie de pasos a seguir en cuanto al encendido y duración de los pulsos de RF, de los gradientes, de la forma en que se recupera y almacena la señal, etc. Existen dos grandes familias de secuencias en IRM, la espín-eco (*SE*, *Spin Echo*) y la gradiente-eco, que difieren en la técnica de adquisición y en las características del tejido que capturan (Jianming Jin, 1998; Brown, 2014). La sala de control tiene en general una ventana posicionada atrás de la consola, por la cual se ve al paciente dentro del resonador. En el caso de la resonancia funcional,

dicha ventana sirve también con el propósito de enviar estímulos visuales desde la sala de control hacia el resonador para que el paciente pueda percibirlos. Mientras el paciente está acostado y antes de que ingrese dentro del imán, la estructura anatómica que quiere resonarse se posiciona dentro de una bobina de RF reemplazable. Esta bobina se utiliza para enviar pulsos de radiofrecuencia dentro del paciente y también como antena receptora de la señal electromagnética proveniente del paciente y que luego será transformada en la imagen. Existen varios diseños de bobinas, cuyas descripciones exceden los objetivos de este trabajo, pero que se detallan ampliamente en diversos textos (Brown, 2014; Vaughan y Griffiths, 2012; Jianming Jin, 1998).

4.2 Introducción a la IRMf

La resonancia magnética funcional (IRMf) es una técnica de imágenes cerebrales no invasiva que permite registrar la actividad neuronal en forma indirecta. El sujeto en estudio ingresa al resonador y, mientras realiza una tarea determinada, se adquieren imágenes cerebrales que son captadas por la antena del equipo. Durante la realización de dicha tarea, las áreas cerebrales involucradas aumentan el consumo de oxígeno, lo cual provoca una redistribución del flujo sanguíneo hacia esas áreas. Los cambios en los niveles de oxígeno en sangre modifican la señal de RM, lo que permitirá inferir una asociación posterior entre dicha tarea y las áreas cerebrales en las que se detecta el cambio de señal (Kim y Ogawa, 2012).

Los fundamentos de la IRMf se basan en conceptos preliminares del sistema vascular cerebral descritos por Roy y Sherrington (1890), quienes sugirieron un vínculo entre la circulación sanguínea del cerebro y el metabolismo. En el mismo año William James (1890), en su introducción al concepto de las variaciones del flujo sanguíneo cerebral durante las actividades mentales, informó brevemente los estudios del fisiólogo italiano Angelo Mosso. Mosso había diseñado la que se conoce como la primera técnica de neuroimágenes, a partir de la denominada “balanza de circulación humana”, en la que el sujeto se acostaba en perfecto equilibrio, y al momento de realizar una actividad emocional o intelectual, la balanza se inclinaba hacia el extremo de la cabeza, sugiriendo una redistribución del flujo sanguíneo ante la actividad. Interesantemente, los manuscritos de Mosso fueron encontrados y reportados por Sandrone y colegas (2014).

Las técnicas de neuroimágenes son herramientas esenciales para el análisis de los sistemas neuronales organizados, tanto durante la realización de una tarea específica como durante el reposo, y ya sea en condiciones fisiológicas como patológicas. De esta manera, el desarrollo de las técnicas de IRMf ha resultado de gran interés para las neuroimágenes funcionales. La mayoría de los estudios de IRMf miden los cambios en la oxigenación de la sangre a través del tiempo. Debido a que los niveles de oxigenación en sangre cambian rápidamente siguiendo la actividad neuronal en una región del cerebro, la resonancia magnética funcional permite localizar la actividad cerebral segundo a segundo y a milímetros de su origen. Dado que los cambios en la oxigenación en sangre ocurren intrínsecamente como parte normal de la fisiología cerebral, la IRMf puede repetirse tantas veces como sea necesario para el mismo individuo. La técnica actualmente es de fundamental aplicación en la clínica, específicamente en la planificación quirúrgica, aportando información sobre la localización de las áreas elocuentes con respecto a la lesión o al área a resear, con el propósito de maximizar la resección preservando a su vez las funciones neurológicas. En el campo de la epilepsia en particular, la IRMf también se utiliza de forma exploratoria, especialmente en niños, dado que la aparición de la enfermedad a edades tempranas puede generar una reorganización de las áreas corticales elocuentes. La IRMf ha sido adoptada también ampliamente como una herramienta de investigación primaria en varios campos de las neurociencias.

4.3 Señal BOLD y función de respuesta hemodinámica

La señal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) se refiere a la señal de RM recuperada por la antena del resonador al utilizar una secuencia de adquisición que es sensible a los cambios de susceptibilidad magnética de los tejidos. Específicamente, esta secuencia es muy utilizada en IRMf porque es sensible a los niveles de oxígeno en sangre.

Las propiedades magnéticas de la sangre difieren de acuerdo a su grado de oxigenación (Pauling y Coryell, 1936). La hemoglobina es una proteína de la sangre que transporta oxígeno. Consta de cuatro subunidades y posee un átomo de hierro dentro del grupo hemo de cada subunidad. El hierro tiene la capacidad de unir de manera reversible una molécula de O₂. Cuando la proteína libera el oxígeno (dHb), su estructura cambia y el grupo hemo queda al descubierto, convirtiéndola así en paramagnética, lo que produce un aumento en la atracción de los protones hacia el campo magnético principal del resonador. Cuando la hemoglobina está unida al oxígeno (Hb), en cambio, es diamagnética, produciendo cierto rechazo en la alineación de los protones según el campo magnético. Los materiales diamagnéticos disminuyen la susceptibilidad magnética del tejido circundante, generando un aumento en la señal de RM. Lo contrario ocurre con los materiales paramagnéticos, que favorecen la susceptibilidad magnética provocando una caída de la señal de RM capturada por la antena.

En un estudio típico de IRMf en el que a partir de un estímulo el individuo tiene que realizar una tarea (por ejemplo, mover la mano derecha), el aumento de la actividad neuronal provocada por el estímulo externo incrementa la demanda metabólica del tejido nervioso, es decir, de oxígeno y glucosa en el área cerebral involucrada con la tarea. Este aumento metabólico provoca un aumento local inmediato de dHb, lo cual genera, por un lado, una caída inmediata de la señal de RM, y por el otro, una rápida respuesta fisiológica para compensar la falta de oxígeno, aumentando el volumen y el flujo sanguíneos (Jueptner y Weiller, 1995). Este incremento excede las demandas metabólicas locales, debido a mecanismos fisiológicos de regulación que están aún investigándose, generando una gran disponibilidad de Hb, lo cual proporciona un medio diamagnético, y por lo tanto un aumento en la señal de RM (Fig. 4.1). Cuando el estímulo finaliza, los niveles de dHb descienden porque disminuye la demanda metabólica, por lo que comienza a descender el volumen y flujo sanguíneos, descendiendo también la Hb y recuperando los valores basales. Así, las propiedades magnéticas de la sangre difieren si las moléculas de oxígeno están adheridas o no a la hemoglobina y en consecuencia, se obtendrá un cambio de contraste en las imágenes adquiridas antes o después del estímulo (Fig. 4.1; Kim y Ogawa, 2012; Ogawa, 1990). A este proceso de cambio en la susceptibilidad magnética se la llama contraste *BOLD*, y a la señal adquirida por la antena con este contraste, se la llama señal *BOLD*. Finalmente, la imagen de la actividad neuronal se formará mediante el contraste de las imágenes tomadas en ambos momentos, previo y post-estímulo (Huettel et al., 2004).

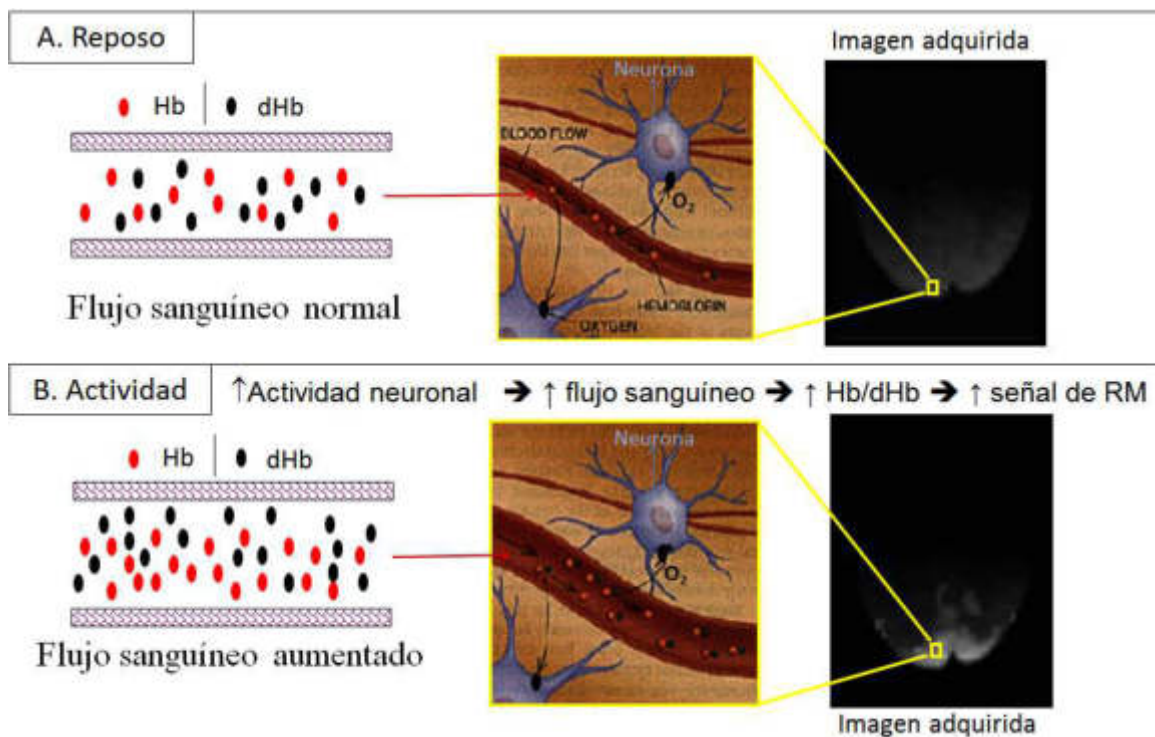


Fig. 4.1. Contraste BOLD. Cambios en la relación Hb/dHb en presencia de un estímulo. A.) Durante el reposo el flujo sanguíneo es normal. B.) La actividad durante un estímulo aumenta el consumo de oxígeno, con lo cual incrementa el flujo y volumen sanguíneos, aumentando la relación Hb/dHb. El medio diamagnético genera un aumento de la señal con respecto al reposo, que se visualiza más brillante en la imagen adquirida.

La función de respuesta hemodinámica (*hrf*, *hemodynamic response function*) es el cambio en función del tiempo de la señal BOLD disparado por un evento neural breve (Fig. 4.2). Como se explicó previamente, la actividad neuronal causa un incremento local en el flujo de sangre oxigenada y consecuentemente un aumento en la señal BOLD, que luego decae cuando cesa la actividad. La dependencia de la señal con la reacción fisiológica y el aumento del flujo ante un estímulo provoca que la *hrf* no sea inmediata, sino que comience alrededor de los 2 segundos después de iniciarse la actividad neuronal. Primero ocurre una caída de la señal debido al descenso inicial de la relación Hb/dHb previa al aumento del flujo sanguíneo. Luego, comienza a aumentar la señal debido al aumento del cociente Hb/dHb producido por el aumento del flujo y volumen sanguíneos. Toma otros 2 - 3 segundos hasta alcanzar su máxima altura, y recién muestra un regreso al nivel basal unos 15 - 20 segundos después del evento (Figura 4.2; Shan et al., 2014; Kim y Ogawa, 2012). La forma de la curva de la *hrf* depende de varios factores como son el tipo de evento neural, la región cerebral, y otros factores individuales.

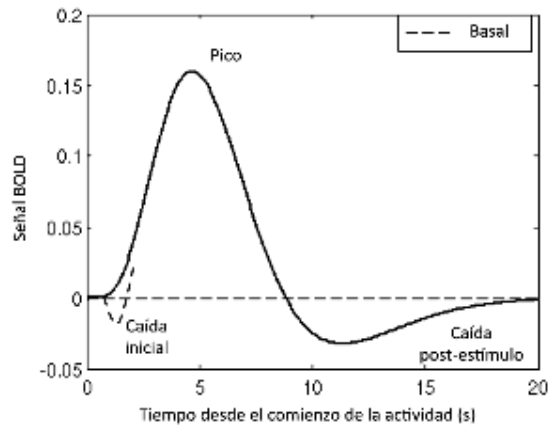


Fig. 4.2. Curva de hrf. Fuente: Shan et al., 2014

Sin embargo, la respuesta BOLD inducida por la actividad neuronal representa sólo un pequeño porcentaje de la varianza de la señal (Bianciardi et al., 2009), siendo apenas entre 1-5% más intensa que durante el reposo, en dependencia de la tarea. Esto está vinculado también con el hecho de que la relación señal/ruido (*SNR, signal to noise ratio*) presente en la señal BOLD es muy baja. Por este motivo, para aumentar el poder estadístico, es posible modificar dos aspectos: el número de estímulos presentados y el tiempo de duración de los mismos. De este modo, Dale y Buckner (1997) demostraron que la adición de varios estímulos con un intervalo de 2 segundos resulta en el aumento de la señal BOLD de manera individual, con lo cual los estímulos pueden ser espaciados para aumentar el poder experimental, sin que decaiga la amplitud de la señal (Figura 4.3). Por otro lado, si la duración del estímulo se aumenta, se produce una meseta en la señal BOLD, lo que aumenta también el poder estadístico.

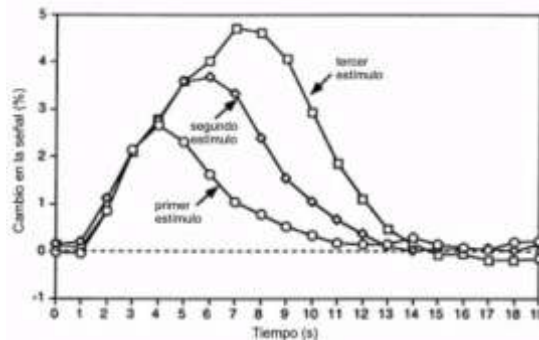


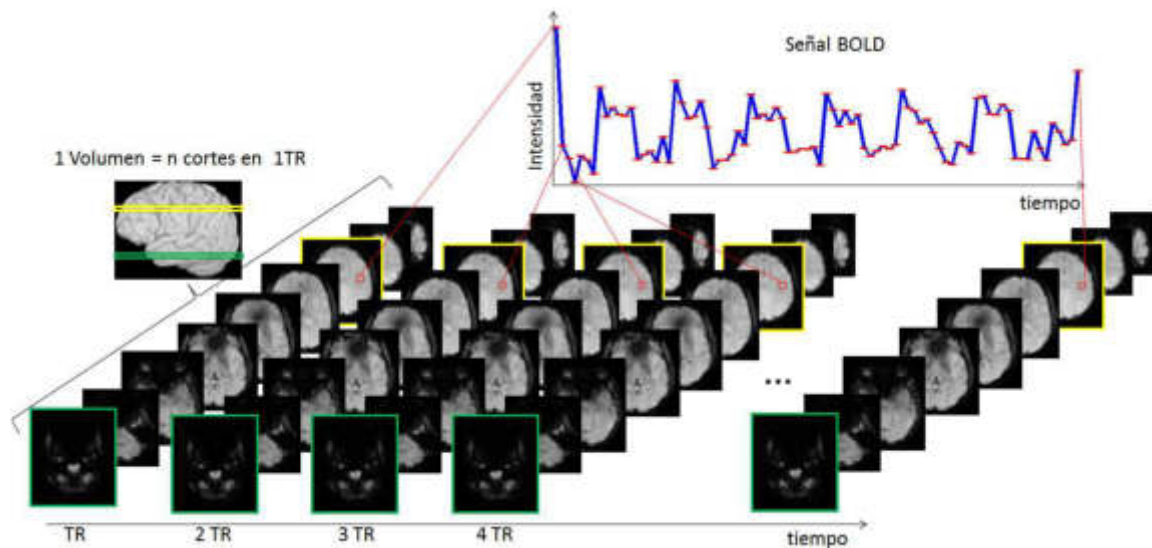
Fig. 4.3. Respuesta hemodinámica (hrf) a múltiples estímulos. Fuente: Dale y Buckner, 1997.

4.4 Relación señal/ruido – Método de adquisición en IRMf

La señal de IRMf es ruidosa. La SNR presente en la señal BOLD durante un experimento de IRMf es variable. El ruido en los estudios de IRMf es usualmente más grande que los cambios en la señal BOLD que se quieren medir y está compuesto por varias fuentes, como ruido térmico inherente al sistema, ruido asociado a imperfecciones del equipo, deriva y artefactos propios del instrumental, artefactos resultantes del movimiento de cabeza, varias fluctuaciones fisiológicas de origen no-neuronal (como frecuencia respiratoria y cardíaca, entre otras), etc. (Murphy et al., 2013). La proporción relativa de cada componente en la señal depende del equipamiento, particularmente

de la potencia del campo magnético del resonador y de la fisiología propia de cada sujeto. Teniendo en cuenta todos estos factores, se entiende que sería imposible a partir de dos volúmenes adquiridos (uno con la tarea y otro basal) determinar si el cambio de la señal entre ambos se debe a la tarea o a las fuentes de ruido presentes en los datos. El método más utilizado para resolver el problema y mejorar la SNR en un experimento de IRMf es el de promediar la señal BOLD luego de presentar el estímulo varias veces en condiciones similares.

De esta manera, en un experimento típico de IRMf se adquiere varias veces el mismo volumen de cerebro, ya sea mientras el sujeto en estudio realiza una tarea vinculada a un estímulo o esté en reposo en pensamiento libre (IRMfr). Así, cada voxel será adquirido varias veces en el tiempo, y la medición de la intensidad del mismo en cada momento que se adquirió formará la señal temporal BOLD para dicho voxel (Fig. 4.4 y 4.5). El tiempo en el que se adquiere un volumen completo del cerebro se conoce como tiempo de repetición (TR) y es un parámetro que puede elegirse en la secuencia de IRM que se utiliza.



Se adquieren m volúmenes de n cortes en el tiempo \rightarrow cada voxel será representado mediante una señal temporal BOLD de m puntos
 Fig. 4.4. Adquisición de un experimento típico de IRMf y obtención de la señal BOLD de cada voxel.

En la Fig. 4.4 se observa el volumen del cerebro que se quiere estudiar, el cual se divide en n cortes. Este volumen se adquiere completo en el tiempo TR. De este modo, se adquiere varias veces el volumen de n cortes (cada corte en un tiempo TR/n), de forma tal que cada voxel de la imagen se adquiere varias veces. Si se toma un voxel cualquiera de un corte (cuadrado rojo) se puede medir la intensidad del mismo en cada volumen adquirido, lo cual forma la señal BOLD de ese voxel en el tiempo (Fig. 4.4).

4.5 Diseño Experimental – IRMf con tareas

Se llama paradigma a la secuencia de tareas y/o estímulos que el sujeto debe realizar o recibe en el resonador mientras se adquieren las imágenes. Su diseño tiene que considerar varios detalles. Primero, por lo expuesto anteriormente, el estímulo debe repetirse un número considerable de veces como para que sea posible hacer inferencias estadísticas. Segundo, que la técnica mide toda la actividad cerebral presente durante el paradigma (por ejemplo sensorial, cognitiva, motora) y no

sólo la relacionada a la tarea de interés, por lo que el diseño del experimento debe permitir separar, dentro de lo posible, los efectos de cada subcomponente de la tarea. Para ello, en los diseños experimentales, se definen eventos “control”, que son eventos que contemplan todas las posibles activaciones que no están específicamente relacionadas con la tarea de interés, de modo de poder restarlos y obtener la actividad cerebral sólo vinculada a la tarea que se pretende estudiar. Por ejemplo, si se quiere evaluar el lenguaje y los estímulos para que el paciente hable se presentan de manera visual, entonces se encontrará activación en áreas del lenguaje y en áreas visuales. Para que esto no ocurra, la tarea control debe contener un estímulo visual para que pueda restarse de la señal general y obtener activación sólo vinculada al lenguaje.

Existen básicamente dos clases de diseños experimental de IRMf con tareas: diseño de bloques o diseño de eventos.

En el diseño de bloques, los estímulos de un mismo tipo son presentados en forma consecutiva durante largos lapsos de tiempo (20-30 segundos), seguidos de otros bloques de tarea “control”. En general, un incremento en la duración del bloque, conlleva a una respuesta hemodinámica más prolongada aumentando la potencia estadística de la señal adquirida. Sin embargo, prolongarlo demasiado suele producir efectos de cansancio y acostumbramiento lo que contrariamente reduce la señal en el tiempo. Este tipo de diseño, debido al gran poder estadístico que conlleva, es el más utilizado en la clínica.

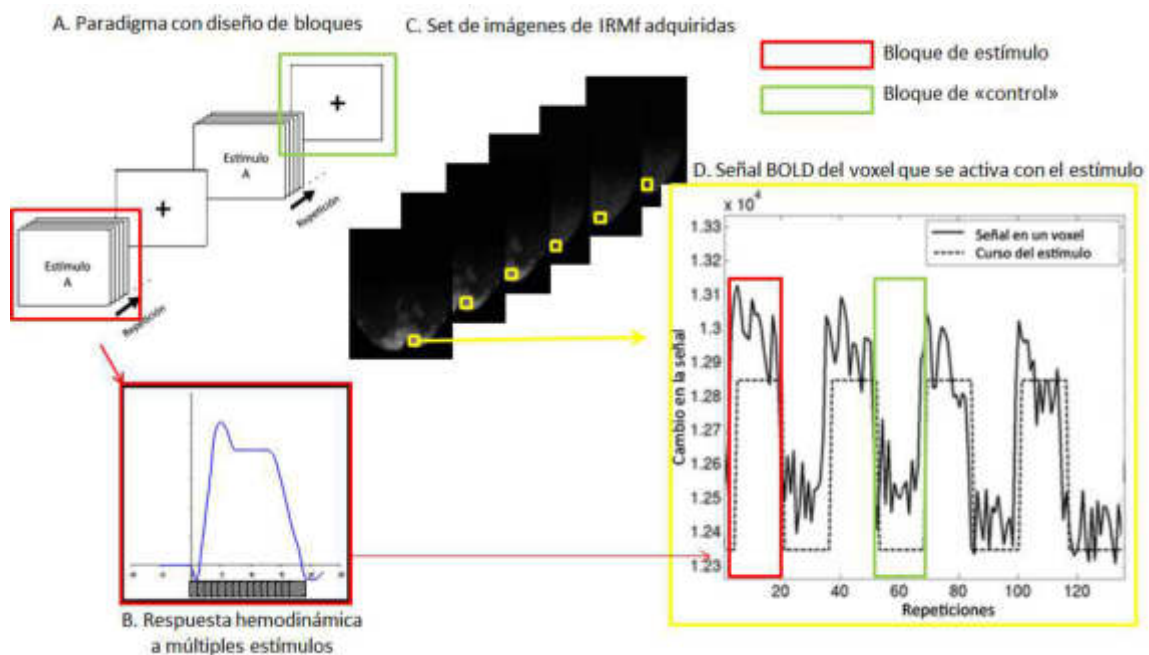


Fig. 4.5 Adquisición de un Paradigma con diseño de bloques (A.) y obtención de la señal BOLD de cada voxel (B.). Se adquiere un set de imágenes (C.) a partir de las cuales se puede medir la señal BOLD temporal de un voxel que se activa con la tarea-estímulo (D.), donde se ve claramente el aumento de la señal BOLD durante el bloque estímulo (cuadro rojo) y el descenso durante el bloque “control” (cuadro verde). Asimismo se observa el efecto de acostumbramiento que produce la repetición prolongada de la tarea, con un descenso gradual de la señal (D.)

El diseño de eventos corresponde a una presentación de corta duración de los estímulos, de entre 200 ms a 3 segundos aproximadamente, discretamente presentados en forma aleatoria durante el paradigma. Este diseño permite estudiar las características de la respuesta

hemodinámica asociada a un evento particular, no produce efectos de anticipación y fatiga como el de bloques y permite discriminar de mejor manera los efectos de distintas tareas. La desventaja es que posee menor poder estadístico. Este tipo de diseño es más utilizado en investigación.

En la actualidad se usan diseños combinados donde se aprovecha lo mejor de cada clase dependiendo de lo que se espera estudiar. Los paradigmas suelen durar de 5 a 30 minutos, en dependencia de la tarea y del diseño; y la cantidad de imágenes adquiridas suele ser muy elevada (del orden de miles).

4.6 Mapas estadísticos paramétricos y mapas de activación cortical

Por lo expuesto en la sección anterior, podemos decir que la imagen de la actividad neuronal que se obtiene a partir de las imágenes de IRMf, se formará mediante el contraste de las imágenes tomadas en ambos momentos, estímulo y tarea control (Huettel y cols., 2004).

De esta manera, el desarrollo de herramientas matemáticas destinadas a analizar las señales obtenidas por IRMf estuvo fundamentalmente destinado a encontrar las áreas del cerebro asociadas a una tarea determinada. Básicamente, éstas consisten en aplicar un modelo teórico paramétrico a los datos (basados en la ubicación temporal y duración de los estímulos del paradigma, y en la forma de la hrf), para luego mediante ajustes encontrar los parámetros que mejor representen la actividad cerebral. El modelo utilizado con más frecuencia para el procesamiento de IRMf es el modelo general lineal (*GLM, General Lineal Model*), que será detallado en la sección 6.3.1.1. Las diferencias en la actividad se someten luego a procesos estadísticos que obtienen, mediante un estudio univariado, aquellos vóxeles con significancia estadística en los momentos asociados a una cierta tarea a partir de la aplicación de umbrales. Estos resultados permiten confeccionar mapas estadísticos paramétricos (*SPM, Statiscal Parametric Maps*) (Friston et al., 1995), en los cuales los vóxeles con actividad supraumbral para momentos asociados a una tarea pueden representarse con un mapa de colores superpuesto con una imagen estructural. De esta manera, se pueden relacionar los vóxeles significativos con regiones anatómicas específicas cuyo arreglo espacial determinado por el cambio relativo en la señal BOLD delimita regiones responsables de una dada operación cognitiva.

4.6.1 Áreas Corticales

El cerebro como centro regulador de todas las funciones superiores en los seres vivos tiene ciertas características que le son inherentes. Los estudios clínicos y anatomopatológicos realizados en seres humanos y los estudios electrofisiológicos y de ablación efectuados en animales a lo largo del siglo XX permitieron demostrar que las diferentes áreas de la corteza cerebral están especializadas funcionalmente. Sin embargo no se encuentra una estructura uniforme en la corteza cerebral por lo cual se ha dividido, anatómica y funcionalmente, en una serie de áreas que difieren entre sí en su espesor, el número de células, sus fibras y en las funciones que éstas desempeñan. La Fig. 4.6 muestra un esquema de la corteza cerebral de acuerdo a su función.

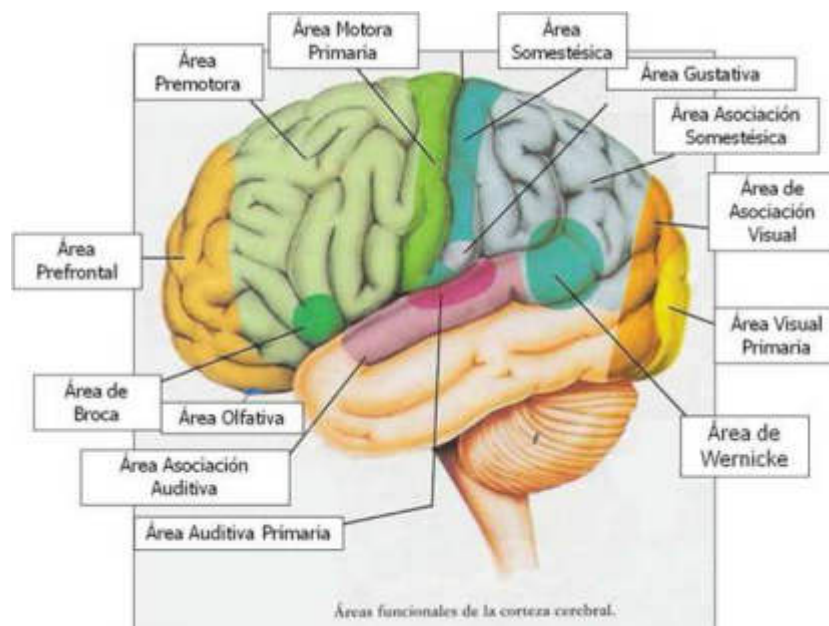


Fig. 4.6 Áreas corticales de acuerdo a su función

Es por este motivo que si se tiene una lesión o alteración en un punto específico de la corteza se tendrá una connotación funcional determinada. Por ejemplo, un daño en la corteza motora producirá alteraciones funcionales motoras, etc.

4.6.2 Homúnculo cortical – Corteza motora y sensitiva

El homúnculo cortical es una representación distorsionada del cuerpo humano, basada en un mapa neurológico de las áreas del cerebro dedicadas al procesamiento de funciones motoras y sensitivas de las distintas partes del cuerpo. Penfield y sus co-investigadores Boldrey y Rasmussen son considerados los creadores de los homúnculos sensoriales y motores (Penfield y Boldrey, 1937; Penfield y Rasmussen, 1950), dado que fueron los primeros en diferenciar entre la función sensorial y la función motora y en asignarlas en el cerebro por separado, lo que resulta en dos homúnculos diferentes (Fig. 4.7). Estos mapas topográficos del cerebro y sus homúnculos correspondientes fueron obtenidos a partir de la estimulación eléctrica de diferentes áreas del cerebro de pacientes sometidos a cirugía cerebral abierta para controlar la epilepsia. Estudios más recientes han mejorado esta comprensión de la disposición somatotópica mediante IRMf.

Los movimientos del cuerpo se hallan mapeados en un sector específico alrededor de la cisura central o de Rolando; y cada parte del cuerpo tiene una representación localizada dentro de este sector. Esta distribución es prácticamente simétrica en cada hemisferio cerebral, aunque se hallan cruzadas respecto al lado del cuerpo. El lado derecho del cuerpo está representado en el hemisferio izquierdo y el lado izquierdo del cuerpo en el hemisferio derecho. Además, la mitad contralateral del cuerpo se representa invertida, con la mano y la boca ubicadas en la parte inferior y la pierna situada más arriba; y el pie y la región anogenital sobre la superficie medial del hemisferio (Snell, 2007).

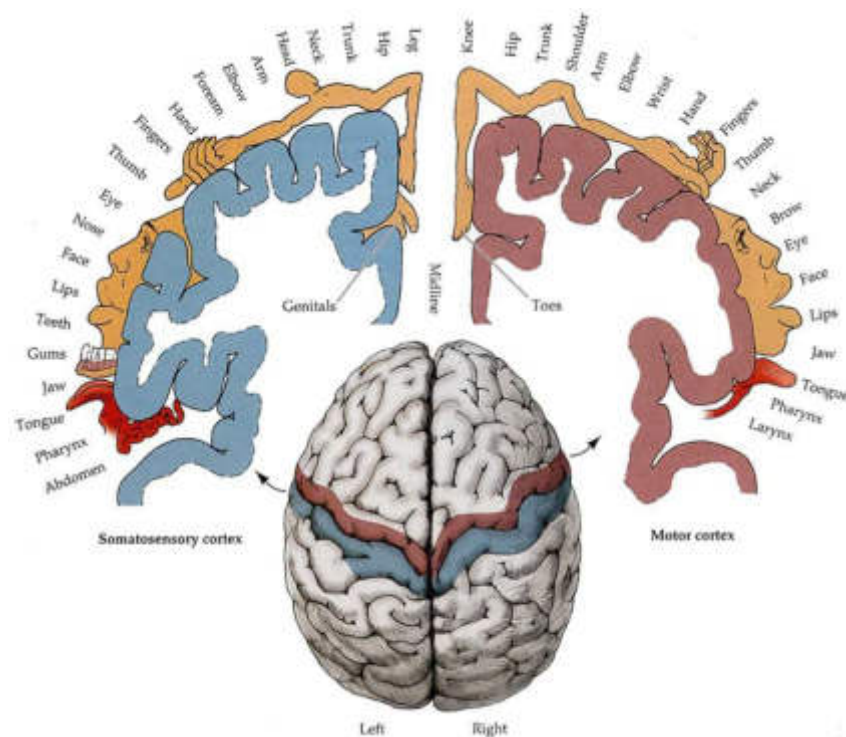


Fig. 4.7 Homúnculo motor (rojo) y sensitivo (azul), alrededor de la cisura central. El área motora primaria, premotora y motora suplementaria está representada en el giro pre-central (rojo), mientras que el área sensitiva primaria está representada en el giro post-central (azul)

El área precentral está situada en la circunvolución precentral. La gran mayoría de las fibras corticoespinales y corticobulbares se originan en las neuronas de esta área, que puede dividirse en las regiones posterior y anterior. La región posterior (denominada área motora o motora primaria) ocupa la circunvolución precentral y se extiende sobre el límite superior hacia el lobulillo paracentral. La región anterior se conoce como área premotora o área motora secundaria y ocupa la parte anterior de la circunvolución precentral y las partes posteriores de las circunvoluciones frontales superior, media e inferior. El área motora suplementaria está situada en la circunvolución frontal media sobre la cara medial del hemisferio y por delante del lobulillo paracentral.

La función del área motora primaria consiste en llevar a cabo los movimientos individuales de diferentes partes del cuerpo, aunque no tiene a su cargo el diseño del patrón de movimiento sino que es la estación final para la conversión del diseño en la ejecución del movimiento. La estimulación eléctrica del área motora primaria produce movimientos aislados del lado opuesto del cuerpo y contracción de grupos musculares vinculados con la ejecución de un movimiento específico. El área premotora tiene como función programar la actividad motora que será ejecutada por el área motora primaria. Participa particularmente en el control de los movimientos posturales groseros a través de sus conexiones con los ganglios basales. La estimulación del área motora suplementaria produce movimientos de los miembros contralaterales pero se requiere un estímulo más fuerte que cuando se estimula el área motora primaria. La eliminación del área motora suplementaria no produce una pérdida permanente del movimiento dado que también participa en la programación de los movimientos.

4.7 IRMfr y conectividad funcional

El contraste BOLD es el fenómeno básico sobre el que subyacen tanto la IRMf con tareas como en estado de reposo. Una de las diferencias entre ambas es que durante el estado de reposo, como su nombre lo indica, el paciente no tiene que realizar ninguna tarea. Se observó que el cerebro en reposo también consume energía (entre el 60-80%; Smitha et al., 2017) y que esta actividad genera fluctuaciones espontáneas de bajas frecuencias (0.01-0.08 Hz; Biswal, 2012) en la señal BOLD. Así, surgió una nueva rama de estudios que se basan en la premisa de que para saber cómo opera el cerebro se debe tener en cuenta la componente que consume más energía: la actividad espontánea (Fox & Raichle, 2007). Estudios ulteriores demuestran que la actividad espontánea está altamente organizada y que proporciona un substrato sobre el que se agregará la actividad evocada (Biswal et al., 1995).

En general la conectividad es el estudio de la interacción entre dos o más regiones diferentes del cerebro. La complejidad de las funciones cerebrales está vinculada a la cooperación entre distintas regiones. Cada región se ocupa de su propia función, y juntas forman redes para integrar la información. La conectividad funcional (CF) en particular busca establecer la conexión entre dos o más regiones de interés (ROIs, *Region Of Interest*) y describir así la forma en que interactúan estas regiones formando redes. De esta manera, la CF está definida como la dependencia temporal entre eventos neurofisiológicos remotos (es decir, que no ocurren por cercanía espacial) y se calcula a partir del grado de dependencia estadística entre dos o más grupos neuronales. El método dependiente más utilizado para analizar estas conexiones es el de correlaciones temporales lineales (van den Heuvel y Hulshoff, 2010; Li et al., 2009), donde se obtiene un coeficiente de correlación entre las señales BOLD de dos o más regiones de sustancia gris, dando una medida indirecta de la fuerza de la interacción entre ellas y que en muchos casos, aunque no necesariamente, coinciden con estar conectadas anatómicamente (Biswal et al., 1995; Fox y Raichle, 2007). La relativa simpleza de este análisis y la linealidad de los resultados (Buckner y Vincent, 2007) proporciona una fuerte ventaja de este método con respecto a métodos de modelos no-lineales o independientes.

La conectividad funcional se puede calcular a partir de distintos mecanismos, siendo tres los más comunes: *voxel-wise*, basado en una semilla; *roi-wise*, basado en regiones; e ICA, basado en el análisis por componentes independientes. Los dos primeros, utilizados en este trabajo, se detallarán en la sección 6.3.1.2. El último es un modelo libre o independiente que no requiere definir a priori una semilla, y se basa en extraer las componentes independientes subyacentes a las señales temporales de todos los vóxeles del cerebro, a partir del cual cada componente es un mapa espacial de voxeles funcionalmente conectados (Beckmann et al., 2005). Éste modelo no será tratado en la tesis. Asimismo, pueden utilizarse métodos alternativos como el proceso de puntos, en los cuales mediante la inspección de únicamente los picos de amplitud de señal BOLD relativamente alta respecto de algún umbral se obtienen resultados equivalentes de la dinámica funcional del cerebro, lo que sugiere que la información relevante se puede condensar en eventos discretos (Tagliazucchi et al., 2012).

Aunque la conectividad funcional puede estudiarse en relación a una tarea cognitiva, la mayoría de los estudios se basan en la investigación de la conectividad funcional asociada a la actividad del cerebro en estado de reposo. En estos estudios se obtiene la señal temporal de distintas regiones cerebrales y se estudia su grado de variación conjunta con el fin de identificar patrones espaciales de coherencia de la señal BOLD. Se considera que dos áreas están funcionalmente conectadas si su patrón de actividad temporal espontánea presenta una alta correlación (Friston, 2011). A partir del estudio de conectividad funcional de IRMf en estado de

reposo se hallaron redes consistentes de actividad coherente, que definen modos de interacción de larga distancia en el cerebro (De Luca et al., 2006). Notablemente, las áreas que muestran coherencia en reposo comparten también una funcionalidad (Smith et al., 2009). Estas redes son: sensori-motora; visual; auditiva; de modo por defecto; hipocampal; lenguaje; atencional dorsal y atencional ventral (Damoiseaux et al., 2006).

Se presume que la actividad espontánea cerebral continua durante la ejecución de tareas por lo que la distribución de redes neuro-anatómicas será en principio similar que durante el reposo. Sin embargo, estudios recientes demuestran que la configuración cerebral de redes no es en realidad estática sino que presenta desensamblado y ensamblado de redes (Cole et al., 2014).

5 Imágenes por Resonancia Magnética de difusión

5.1 Introducción a la IRMd

La técnica de IRMd consiste en la detección in vivo de los movimientos difusivos de las moléculas de agua en los tejidos biológicos. Las mediciones de la difusividad del agua en tejidos neurales provee relevante información biológica y clínica sobre la composición del tejido, las propiedades físicas de sus constituyentes, su microestructura y su organización arquitectónica (Basser, 2008). Desde su aparición en la década de 1990, la técnica fue rápidamente incorporada para fines asistenciales y de investigación, en un principio a partir del análisis de los cambios en los movimientos del agua asociados a distintas patologías, como por ejemplo isquemia cerebral o tumores. Luego, a partir del desarrollo de métodos que utilizan la técnica para el análisis y reconstrucción de la arquitectura de la sustancia blanca cerebral, la técnica se posicionó como el único método no invasivo para estudiar la anatomía tridimensional de las fibras nerviosas que conectan las distintas regiones funcionales del cerebro completo in vivo (Mori et al., 2005; Tournier et al., 2012; Assaf et al., 2017). Las IRMd han ampliado aún más los límites de la neurociencia al permitir el estudio profundo de la microestructura de la sustancia blanca del cerebro humano viviente. Al hacerlo, ha proporcionado respuestas a preguntas neurocientíficas fundamentales, lanzando un nuevo campo de investigación que había sido en gran parte inaccesible. Esta información, sumada al aporte de las técnicas de IRMf, determina la relación entre el comportamiento, la funcionalidad y la estructura cerebral, y es fundamental para la comprensión a gran escala de las redes neurocognitivas. El mapa de las conexiones entre neuronas cerebrales, o conectoma, ofrece una oportunidad única para comprender los detalles completos de la conectividad neuronal (Sporns et al., 2005, Wedeen et al., 2008, Hagmann et al., 2007), y existen a nivel mundial diversos proyectos para construir un mapa de las conexiones neuronales estructurales y funcionales completas in vivo dentro y entre individuos. En este sentido, es relevante mencionar el Proyecto del Conectoma Humano (*HCP, Human Connectome*; <http://www.humanconnectomeproject.org>), que es el primer intento a gran escala de recopilar y compartir datos de un alcance y detalle suficientes para comenzar el proceso de abordar preguntas profundas y fundamentales sobre la anatomía, la función y la variación de la conectividad cerebral en humanos.

5.2 Difusión

Los fundamentos de la IRMd se basan en el concepto de difusión del agua. La difusión es la propiedad física que describe el movimiento aleatorio de todas las moléculas en solución en respuesta a la energía térmica. Este fenómeno, conocido como movimiento browniano, fue descrito por Robert Brown (1827) en las partículas de polen en suspensión que mostraban un continuo movimiento caótico. De acuerdo con modelos teóricos del movimiento browniano, la trayectoria de una sola molécula se puede ver como una serie de colisiones aleatorias con moléculas circundantes provocadas por agitación térmica y está gobernada por una distribución de probabilidad gaussiana (Fig. 5.1).

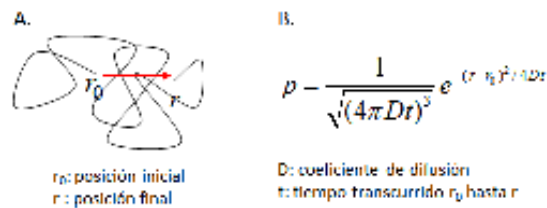


Fig. 5.1. Movimiento difusivo browniano (A.) y distribución de probabilidad gaussiana (B.)

De esta manera, la distribución del desplazamiento molecular es la probabilidad de encontrar una molécula en una posición concreta y en un momento dado. Einstein formalizó esta relación al desarrollar su modelo de difusión como una expansión dinámica de la distribución Gaussiana, sugiriendo que el desplazamiento cuadrático medio, $\langle x^2 \rangle$, desde un punto inicial toma la forma:

$$\langle x^2 \rangle = 6D\Delta t$$

Donde D es el coeficiente de difusión, que depende de la temperatura, el tamaño molecular y la viscosidad del solvente; y Δt representa el tiempo transcurrido desde la posición inicial. A temperaturas fisiológicas, la constante D para el agua tiene un valor aproximado de $3 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{seg}$. De esta manera, considerando los intervalos típicos de adquisición de cada corte en un experimento de resonancia (50-100 mseg), el desplazamiento medio del agua es del orden del diámetro celular ($\sim 10\text{mm}$) (Yang et al., 2011).

En una serie de experimentos, Carr y Purcell (1954) mostraron que el movimiento incoherente (difusivo) de las moléculas de agua reduce la amplitud de la señal de RM. A mayor difusividad de las moléculas, mayor atenuación se observa en la señal. Utilizando la descripción browniana en el sistema de protones de agua sometidos a un gradiente de campo magnético uniforme, obtuvieron una expresión analítica que relaciona la atenuación de la señal con el coeficiente de difusión del agua. Su marco conceptual es la base de los estudios actuales de imagen de difusión. Sin embargo, esta atenuación de la señal es muy pequeña comparada con la señal de las moléculas estáticas en tejidos humanos, por lo que Stejskal y Tanner (1965) describieron un método para sensibilizar la señal de RM a los movimientos difusivos del agua. Este método es usado en la actualidad para cuantificar la difusión in vivo.

El método consiste en aplicar a una secuencia espín-echo convencional, pulsos adicionales de gradientes de campo magnético, denominados gradientes de difusión. La aplicación de estos gradientes genera un cambio neto de fase en las moléculas en movimiento que es proporcional a su velocidad, mientras que las moléculas estáticas no cambian su fase neta. El cambio de fase de las moléculas que se trasladan es el responsable de que éstas no contribuyan a la señal de RM recuperada por la antena, lo cual produce una caída de dicha señal. Los gradientes de difusión tienen una amplitud, una forma y una duración que están vinculadas a la sensibilidad de la secuencia a los movimientos difusivos del agua. El parámetro que describe estas características de los gradientes de difusión es el denominado "parámetro b", y es una medida del grado de ponderación de la secuencia a la difusión. Para un gradiente típico rectangular de difusión, se tiene la siguiente relación con el parámetro b:

$$b \propto G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

Donde G es la amplitud del gradiente, δ es la duración y Δ es el intervalo entre cada gradiente de difusión aplicado. Ajustando la magnitud y el tiempo de los gradientes de difusión (es decir,

ajustando el b), puede alterarse la sensibilidad de las secuencias de difusión; siendo más sensibles cuanto más alto es el valor de b, conllevando también a una gran disminución de la SNR adquirida. El valor óptimo de b cambia de acuerdo al tejido que se esté adquiriendo, pero en cerebro los valores clínicos típicos se encuentran entre 500 y 1000 seg/mm^2 , aunque técnicas recientes de difusión proponen la utilización de varios valores de b para caracterizar mejor las propiedades del tejido a partir de la caracterización de la difusión, pudiendo alcanzar valores de 3000 seg/mm^2 (Yang et al., 2011).

5.3 Difusión del agua en el cerebro

Cuando las moléculas pueden difundir libremente en un medio sin barreras, presentan un movimiento aleatorio constante en todas las direcciones con igual probabilidad (difusión isotrópica). Este movimiento está caracterizado por el coeficiente de difusión D descrito anteriormente. Sin embargo, en los tejidos humanos la difusión del agua no es libre en todas direcciones, sino que está restringida por la presencia de barreras que incluyen la citoestructura y las membranas celulares, impidiendo o restringiendo el movimiento en ciertas direcciones (difusión anisotrópica). Ya que la difusión del agua en los tejidos está restringida, se habla de un coeficiente de difusión aparente ADC, más pequeño que D (Fig. 5.2).

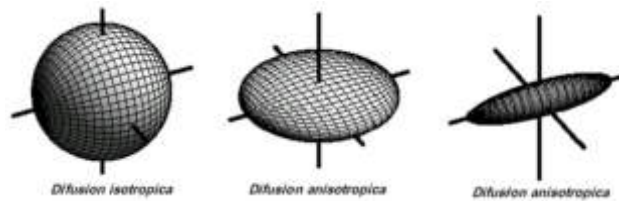


Fig. 5.2. Tipos de difusión en tejidos humanos

En el cerebro existen básicamente tres tejidos distintos. Por un lado, está el líquido cefalorraquídeo, donde el agua se mueve más libremente ya que no hay presencia de barreras, por lo que la difusión es isotrópica. Por otro lado, está la sustancia gris, que es una estructura más bien incoherente, bastante desorganizada y que presenta barreras en todas las direcciones con igual probabilidad, por lo que la difusión tiende a ser isotrópica (o “isotrópicamente restringida”), aunque más lenta que en el líquido cefalorraquídeo. Por último, está la sustancia blanca, más organizada, que presenta barreras en su arquitectura, como la mielina, la densidad y el diámetro de los axones, y la integridad de la membrana axonal, que hacen que la difusión difiera en las distintas direcciones, dominando en la dirección paralela a las fibras nerviosas; por lo que la difusión es anisotrópica (Fig. 5.3).

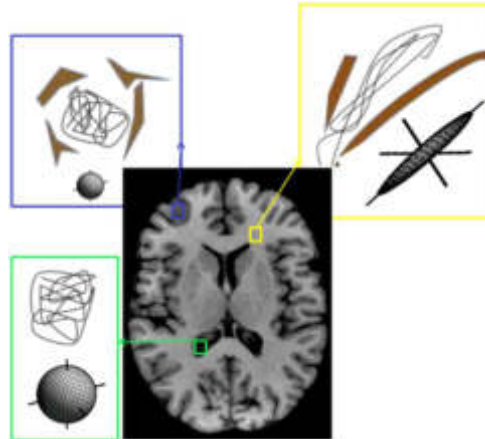


Fig. 5.3. Tipos de difusión en el cerebro. El líquido cefalorraquídeo muestra una difusión isotrópica (verde), mientras que la sustancia gris muestra una difusión isotrópicamente restringida (azul) y la sustancia blanca muestra una difusión anisotrópica (amarillo).

5.4 Relación señal/ruido - Métodos de adquisición en IRM_d

Como se mencionó anteriormente, el ADC puede calcularse a partir de las IRM_d conociendo la disminución de la señal de RM producida por el movimiento de las moléculas de agua al aplicar los gradientes de difusión. Para esto es necesario adquirir al menos dos set de imágenes, una con los gradientes apagados (es decir, con $b=0$, que de ahora en adelante llamaremos b_0) y otra con los gradientes encendidos, de forma tal de poder comparar las señales en las dos situaciones. La expresión analítica de esta relación es la descrita por Stejskal y Tanner:

$$S_d = S_0 e^{-bADC}$$

Donde S_d es la señal medida en cualquier voxel de la IRM_d con los gradientes de difusión encendidos, mientras que S_0 es la señal del mismo voxel con los gradientes apagados (b_0). Las imágenes obtenidas se llaman comúnmente mapas de ADC. De esta manera, en las adquisiciones de IRM_d siempre hay por lo menos un set de imágenes con b_0 . Los vóxeles que difunden más velozmente se verán más brillantes, mientras que aquellos donde la difusión se encuentre restringida se verán más oscuros. Una advertencia para este cálculo es que asume una caída monoexponencial de la señal, lo cual no siempre es correcto cuando se trata de tejidos biológicos, por lo que en algunas oportunidades se sugiere tomar varios valores de b para mejorar la precisión de la medición.

Por otro lado, uno de los aspectos únicos de las IRM_d es que la difusión del agua se puede medir en una dirección predeterminada, que puede establecerse arbitrariamente en dependencia de la dirección en la que se enciendan los gradientes de difusión. En la Fig. 5.4 se muestran 3 ejemplos de mapas de ADC obtenidos a partir de aplicar 3 distintas orientaciones de los gradientes de difusión. Los vóxeles correspondientes a tejidos donde la difusión es isotrópica (líquido cefalorraquídeo y sustancia gris) no muestran cambios con las distintas orientaciones de los gradientes, mientras que los vóxeles en sustancia blanca muestran valores distintos para cada orientación (Fig. 5.4).

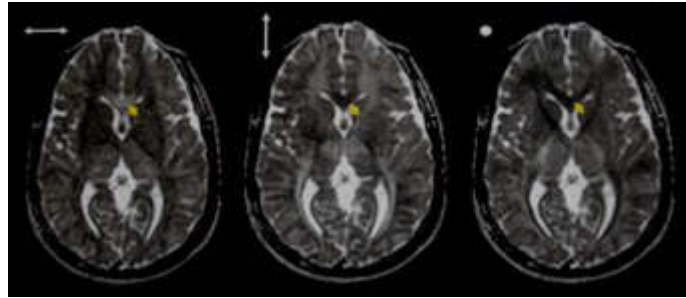


Fig. 5.4. Mapas de ADC con distintas orientaciones de los gradientes de difusión (flechas blancas). Las flechas amarillas señalan una región de sustancia blanca, las fibras comisurales del cuerpo calloso. Se observa que los valores de ADC dependen de la orientación de la medición, especialmente en sustancia blanca.

Esto implica que la difusión en la sustancia gris puede caracterizarse correctamente a partir de IRM_d con los gradientes de difusión aplicados en una única dirección. Matemáticamente, considerando que la difusión en este tejido es isotrópica y que por lo tanto puede representarse como una “esfera de difusión” (Figs. 5.2 y 5.3), entonces un solo parámetro, el radio de la esfera, es suficiente para caracterizarla. Sin embargo, la sustancia blanca requerirá mediciones con gradientes de difusión aplicados en varias direcciones espaciales diferentes para poder caracterizarla de manera apropiada. Cuanto más compleja sea la estructura de los tractos, más direcciones de gradientes serán necesarias para caracterizar correctamente la difusión en de ese tejido (Fig. 5.5).



Fig. 5.5. Distintas orientaciones de los gradientes de difusión para caracterizar correctamente la difusión del agua en la sustancia blanca. Cuantas más direcciones se utilicen, más precisa será la caracterización.

De esta manera, las denominadas imágenes potenciadas en difusión son las que se utilizan en la clínica para caracterizar la sustancia gris y consisten en adquirir 4 sets de IRM_d, 1 con b₀ y los otros 3 con las orientaciones de los gradientes mostradas en la Fig. 5.4, para tener en consideración el hecho de que en sustancia gris puede existir una cierta anisotropía debido a que el agua no se mueve libremente.

Las imágenes que intentan caracterizar la sustancia blanca, comúnmente llamadas tensor de difusión, consisten en adquirir al menos 7 sets de IRM_d, 1 con b₀ y los otros 6 con los gradientes de difusión encendidos en 6 direcciones no colineales (Fig. 5.5). En la práctica clínica suelen adquirirse IRM_d con 25 a 60 direcciones no colineales de los gradientes de difusión, lo que representa entre 6 y 10 minutos de exploración.

La implementación de los estudios de IRM_d involucra comprender la técnica de adquisición y los artefactos asociados a la misma. Las IRM_d tienen una baja SNR y contraste, y son muy susceptibles al movimiento (Farrel et al., 2007; Polders et al., 2011). Para reducir la influencia de los artefactos por movimiento se utilizan secuencias rápidas eco-planares (EPI, *Echo Planar Imaging*), pero éstas son susceptibles a otros artefactos vinculados con las propias características de la secuencia, como las inhomogeneidades en el campo magnético principal (especialmente a altos campos), fantasmas en la imagen y limitaciones en la resolución producto del decaimiento de

la señal durante la lectura de la misma. Por otro lado, en esta técnica el uso de los gradientes de difusión conlleva a distorsiones inducidas por corrientes de eddy, y también cuenta con problemas asociados a las IRM en general como sensibilidad al movimiento y artefactos de susceptibilidad magnética. La corrección de estos artefactos es fundamental para obtener resultados confiables a partir de esta técnica, por lo que tanto la inspección visual como el pre-procesamiento de las IRM d es mandatorio, aunque suele ser computacional y temporalmente costoso.

5.5 Modelos de difusión

Existen varios modelos matemáticos empleados para caracterizar el comportamiento de la difusión del agua a partir de las IRM d, con el objetivo de estudiar propiedades de la sustancia blanca que no pueden definirse con otra técnica no invasiva, como así también para estimar la orientación de las fibras nerviosas (Basser et al., 1994; Mori et al., 1999; Behrens et al., 2003; Tournier et al., 2004). La descripción de cada modelo excede los objetivos de esta tesis, por lo que sólo se abordarán los dos modelos utilizados en este trabajo.

5.5.1 Modelo Tensorial - DTI

Este modelo asume que la citoarquitectura dentro de cada voxel es homogénea y que por lo tanto contiene una única población de fibras nerviosas (i.e. orientadas en la misma dirección, Fig. 5.6 A). De esta manera, la difusión del agua dentro del voxel tomará la dirección paralela a las fibras nerviosas, y podrá representarse como un “elipsoide de difusión” (Figs. 5.2 y 5.3), cuya forma y orientación espacial dependerá de la orientación y de las características axonales del tracto (Fig. 5.6 B).

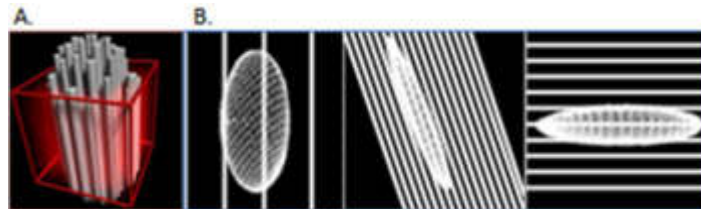


Fig. 5.6. Posibles formas y orientaciones de la difusión del agua dentro de un voxel de sustancia blanca.

Matemáticamente se requieren 6 parámetros para caracterizar de manera única el elipsoide de difusión en el espacio, 3 autovectores para definir su orientación espacial y 3 autovalores para definir su forma; por lo que el modelo se basa en la medición de la difusión del agua en al menos 6 direcciones no colineales (Basser et al., 1994). Las imágenes obtenidas a partir de esta técnica se llaman imágenes de tensor de difusión (DTI, *Diffusion Tensor Imaging*), dado que para ajustar los datos se utiliza un tensor simétrico de 3×3 , aunque la adquisición de IRM d con mayor número de direcciones de generará, desde luego, un tensor mayor. El final del proceso es la diagonalización del tensor de difusión.

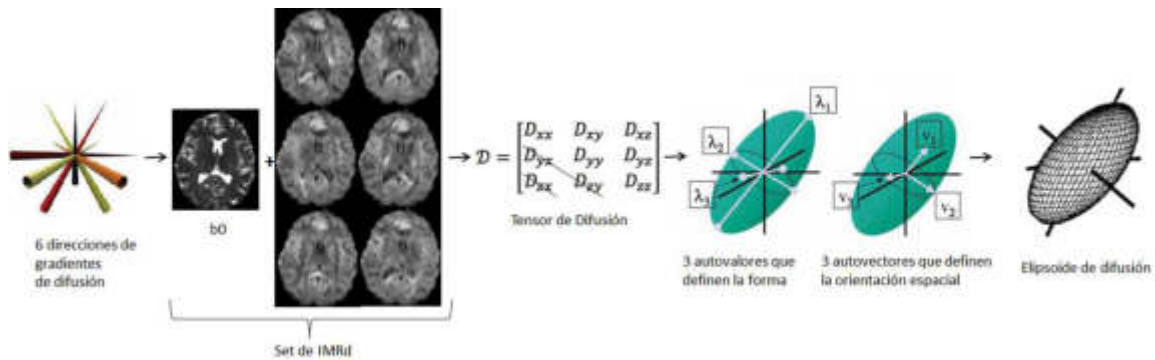


Fig. 5.7. Modelo tensorial. A partir de al menos 6 direcciones de gradientes de difusión se adquiere el set de IRM d, a partir del cual se obtiene el tensor de difusión, se diagonaliza y se calculan los 6 parámetros que representan los 3 autovalores y los 3 autovectores que caracterizan el elipsoide de difusión.

Una vez que se calculan los 6 parámetros para cada voxel de la imagen, se puede conseguir una imagen resultante donde cada voxel está representado por el elipsoide de difusión (Fig 5.8). Dado que esta imagen es poco intuitiva, la información se condensa en una serie de imágenes que representan diferentes métricas del elipsoide de difusión. La más utilizada en la clínica es el mapa de anisotropía o de FA (fracción de anisotropía), que puede representarse a color o en blanco y negro. La FA es una medida del grado de estiramiento del elipsoide de difusión, y representa cuán anisotrópicamente difunde el agua en ese voxel. Si se trata de un voxel ubicado en sustancia gris, la difusión del agua será más bien isotrópica, por lo que la FA será cercana al valor 0. En cambio, si se trata de un voxel de sustancia blanca, la difusión será anisotrópica y la FA tendrá un valor cercano a 1. Es decir, en un mapa de FA en blanco y negro, la sustancia blanca aparecerá más brillante que la sustancia gris (Fig. 5.9). Los factores que pueden afectar la FA son la densidad y tamaño axonal, así como la mielinización, la permeabilidad de la membrana y la homogeneidad real de orientaciones de las fibras nerviosas en el voxel, y es por este motivo que es tan utilizado para caracterizar el estado de la sustancia blanca. Por otro lado, el mapa a color brinda información de la FA en la brillantez del voxel, pero además le asigna a cada voxel un color vinculado con la orientación en el espacio del mayor autovector del elipsoide (v_1), que determina la dirección preferencial de la difusión en el voxel. De esta manera, se representan en rojo los vóxeles con orientaciones derecha-izquierda, en verde los antero-posteriores y en azul los cráneo-caudales.

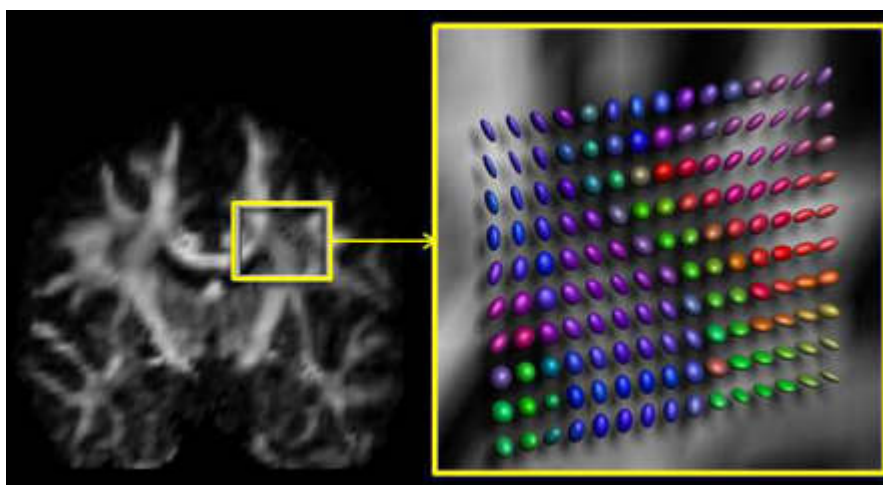


Fig. 5.8. Resultado del cálculo del elipsoide de difusión, donde se observan las orientaciones de las fibras en cada voxel de la imagen de acuerdo al modelo de DTI.

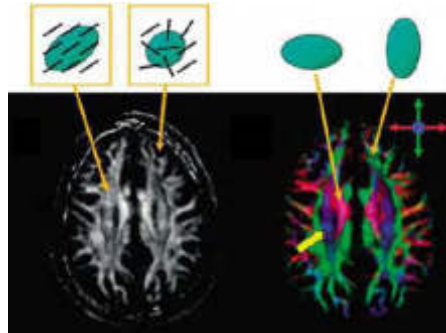


Fig. 5.9. Visualización del DTI. Mapa de FA en escala de grises (izq) y a color (der), mostrando diferentes características de la sustancia blanca.

El modelo tensorial (Basser et al., 1994) es el más utilizado en la clínica porque permite una rápida inspección y cálculo de parámetros vinculados al comportamiento de la difusión. Sin embargo, el modelo se basa en la asunción de una población homogénea de fibras en cada voxel, por lo que los vóxeles que contienen fibras con múltiples orientaciones espaciales son inadecuadamente caracterizados (Alexander et al., 2001 y 2002; Frank, 2001; Tuch et al., 2002). Existen diversos métodos reportados en literatura que abordan este problema de entrecruzamiento de fibras (Tuch et al., 2002; Tournier et al., 2004 y 2007; Assaf y Basser, 2005; Beherens et al., 2007), pero en la siguiente sección sólo se desarrollará brevemente el que se utilizó en el presente trabajo.

5.5.2 Deconvolución Esférica Restringida - CSD

El tamaño de un voxel típico de IRM_d está entre los 2-3 mm, mientras que el tamaño axonal es del orden de micrómetros. Esto supone una gran limitación del modelo tensorial, dado que es posible que dentro de un mismo voxel coexistan varias poblaciones de fibras con diferentes orientaciones espaciales. Es más, recientemente se demostró la existencia de entrecruzamiento de fibras en la mayor parte (~90%) de los vóxeles de sustancia blanca (Jaurissen et al., 2010). Esto sugiere la importancia de la aplicación de un modelo que tenga en cuenta esta diversidad de poblaciones en un voxel (Fig. 5.10)

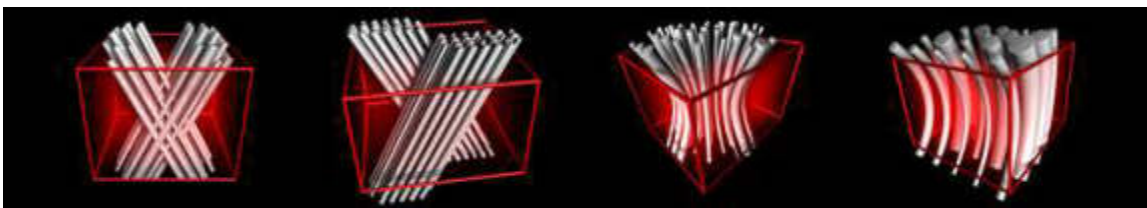


Fig. 5.10. Distintas poblaciones de fibras que pueden encontrarse dentro de un voxel de IRM_d

El modelo de deconvolución esférica restringida (CSD, *Constrained Spherical Deconvolution*) estima directamente la distribución de orientaciones de las fibras (FOD, *Fibre Orientation Distribution*) dentro de un voxel sin realizar asunciones previas sobre la cantidad de poblaciones de fibras presentes en el mismo (Tournier et al., 2004).

Brevemente, el modelo está basado en que la señal de difusión total adquirida en un voxel puede asumirse como la sumatoria de las señales que emanan de cada población de fibras presente en el mismo. También se asume que cada población tendrá idénticas características de difusión. Por

ejemplo, si se aislaran dos poblaciones con distintas orientaciones y pudieran medirse sus perfiles de difusión, serían idénticos en todos los aspectos excepto en la orientación. La señal de IRM_d que se obtendría de un única población podría representarse por una función de respuesta axialmente simétrica $R(\theta)$, donde θ es el ángulo de elevación en coordenadas esféricas (se define la función respuesta tal que las fibras están alineadas con el eje z). La señal $S(\theta, \phi)$ que se medirá de una muestra que contiene distintas poblaciones estará dada por la suma de las funciones respuesta de cada población, pesada por las respectivas fracciones volumétricas, y rotadas de tal manera que estén alineadas con sus respectivas orientaciones (ϕ es el ángulo azimutal en coordenadas esféricas). Esto puede escribirse como:

$$S(\theta, \phi) = \sum_i f_i \hat{A}_i R(\theta)$$

Donde f_i es la fracción volumétrica de la i -ésima fibra y \hat{A}_i es el operador que representa una rotación en la dirección (θ_i, ϕ_i) . Esto puede expresarse como la convolución sobre la esfera unidad de la función respuesta $R(\theta)$ con una FOD $F(\theta, \phi)$, como se ilustra con un ejemplo para dos poblaciones de fibras en la Fig. 5.11:

$$S(\theta, \phi) = F(\theta, \phi) \otimes R(\theta)$$

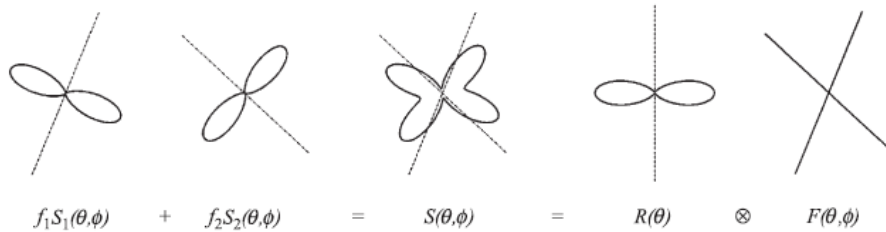


Fig. 5.11. Dos poblaciones de fibras con distintas orientaciones $((\theta_1, \phi_1)$ y (θ_2, ϕ_2) y fracciones volumétricas iguales ($f_1=f_2=1/2$). Para cada dibujo, las líneas punteadas representan la orientación de las fibras y las líneas contnuas la atenuación de la señal de IRM_d correspondiente. La atenuación de la señal de IRM_d total medida $S(\theta, \phi)$ es la suma del perfil de atenuación característico de cada población pesado por la fracción volumétrica, lo que puede expresarse como una convolución sobre una esfera unidad de una respuesta de función axial simétrica $R(\theta)$, que describe la señal de atenuación medida para una única población, con una función de orientación de fibras $F(\theta, \phi)$ que describe las orientaciones presentes en el voxel.

De esta manera, para obtener la FOD; es decir, la distribución de orientaciones de las fibras presentes en el voxel, el método aplica la operación de deconvolución esférica, de donde obtiene su nombre (Tournier et al., 2004). Cuanto mayor sea el orden de armónicos esféricos que se utilice, mayor será la capacidad de resolver distintas poblaciones dentro del voxel. La Fig. 5.12 muestra un ejemplo de las FODs calculadas a partir del CSD, donde pueden apreciarse vóxeles con más de una población de fibras.

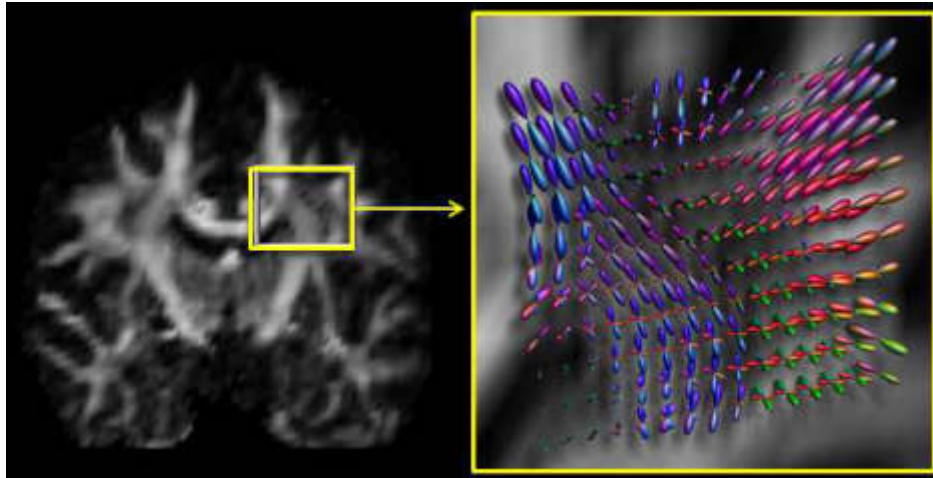


Fig. 5.12. Resultado del cálculo de las FODs, donde se observan las distribuciones de orientaciones de las fibras en cada voxel de la imagen de acuerdo al modelo de CSD.

El modelo de CSD mejora la resolución de la orientación de las fibras (Fig 5.12) con respecto al DTI (Fig 5.8), aunque es temporal y computacionalmente más costoso.

5.6 Tractografía

La tractografía es una representación tridimensional de los grandes haces de fibras nerviosas (tractos nerviosos) de la sustancia blanca del cerebro.

Para comprender cómo funciona el cerebro como un todo, no solo es importante entender qué regiones corticales están activas; también es importante el mapeo de las conexiones físicas que median la transferencia de información entre esas regiones. Existe una vasta cantidad de neuronas en el cerebro (más de 100 billones) y cada una puede comunicarse con varias otras a través de dendritas y axones, los cuales a su vez poseen ramificaciones laterales y varias terminaciones sinápticas. Esto implica una gran complejidad de la conectividad neuronal. Las técnicas mayormente implementadas para estudiar esta conectividad se basaron en el trazado axonal y en la disección de especímenes postmortem. La importancia de la tractografía es que en la actualidad es la única técnica que logra representar *in vivo* la arquitectura tridimensional de la sustancia blanca de manera no invasiva (Fig. 5.13).

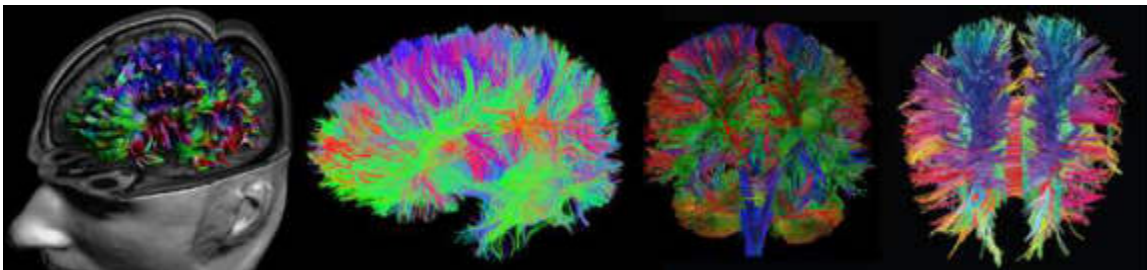


Fig. 5.13. Tractografía de cerebro. Pueden observarse distintas representaciones de los haces de fibras.

La reconstrucción se logra a partir de las orientaciones de las fibras estimadas con los modelos mencionados previamente. Está basada en el rastreo de las proyecciones axonales voxel a

voxel y existen varios algoritmos de reconstrucción que se dividen en determinísticos y probabilísticos (Mori et al., 2000; Jeurissen et al., 2017). Los primeros asumen una dirección privilegiada del tracto por cada orientación de fibras estimada en un voxel, mientras que los segundos tienen en cuenta la incertidumbre en la estimación del modelo, asumiendo y proporcionando una distribución de direcciones posibles para cada orientación estimada. No hay aún consenso en la comunidad neurocientífica sobre la implementación de un método u otro, y varios artículos comparan ambos (Khalsa et al., 2014; Tournier et al., 2012), sin embargo dicha comparación está fuera de los objetivos de este trabajo, sólo se explican los algoritmos utilizados en esta tesis en el capítulo de Métodos.

Es importante mencionar que ninguno de estos métodos es capaz de reconstruir anatómicamente las fibras nerviosas, o incluso los haces de fibras, como se identificarían en un corte histológico. Esto se debe a que la IRM_d mide realmente la difusión del agua en el cerebro, que sigue principalmente un camino paralelo a los haces nerviosos anatómicos; es decir, es una medida indirecta. Esto implica que los algoritmos de reconstrucción calculan trayectorias o vías a partir de los datos, para los cuales una gran parte de los haces nerviosos corren razonablemente en paralelo. Por este motivo no se recomienda utilizar la expresión “fibras” para referirse a las proyecciones axonales representadas a partir de estos métodos, sino que se utiliza el término “*streamlines*” (Jones et al., 2013). Mientras las “fibras” de sustancia blanca cerebral son objetos físicos, las “vías o *streamlines*” obtenidos con los métodos de tractografía son entidades virtuales que no abarcan volumen físico y que sólo están vinculadas de manera indirecta a las fibras nerviosas anatómicas (Jeurissen et al., 2017). Actualmente las vías reconstruidas pueden interpretarse de forma cualitativa, cuando se utilizan para inferir la extensión y el curso general de ciertos haces de fibras, y en una forma cuantitativa, ya sea a partir de una ROI de la cual se pueden derivar las medidas cuantitativas (Jones et al., 2005a), o tratando de estimar el “grado de conexión” entre ROIs (Kaden et al., 2007).

5.6.1 Anatomía

Tradicionalmente las fibras se han clasificado en fibras de asociación, comisurales y de proyección (Carpenter, 1994; Senll, 2001).

Las fibras de asociación del cerebro son las que conectan regiones del mismo hemisferio, siendo las más importantes los fascículos longitudinales superior e inferior, los fascículos occipitofrontales superior e inferior, el fascículo uncinado, el cíngulo y el fascículo arcuato. Gran parte de estas fibras permaneció intacta luego de la hemisferotomía realizada en el paciente estudiado en este trabajo (Fig. 5.14 A)

Las fibras comisurales se originan en la corteza cerebral y conectan los dos hemisferios del cerebro. Son también fibras de asociación. La mayoría de estas fibras interconectan áreas corticales homólogas, pero hay otras que participan en conexiones heterotópicas. Existen numerosas comisuras, siendo las más importantes el cuerpo calloso, la comisura blanca anterior, la comisura blanca posterior, la comisura intertalámica, la comisura habenular y el fórnix. Las comisuras cerebrales, en especial el cuerpo calloso y la comisura anterior, proporcionan una vía para que la información recibida en un hemisferio sea transferida al otro. Sin embargo, ciertas actividades nerviosas son realizadas predominantemente por uno de los dos hemisferios cerebrales. En el paciente estudiado en este trabajo las fibras comisurales más importantes, las correspondientes al cuerpo calloso, habían sido previamente seccionadas para interrumpir la propagación de la descarga

epiléptica hacia el hemisferio sano. Sin embargo, es importante aclarar que las regiones subcorticales del hemisferio lesional permanecieron conectadas al hemisferio sano luego de la hemisferotomía, aunque sufrieron la desconexión de algunas vías aferentes (Fig. 5.14 A y B).

Las fibras de proyección interconectan áreas corticales con los núcleos basales, el tálamo, el tronco cerebral, el cerebelo y la médula. Son las encargadas de transmitir los impulsos nerviosos desde y hacia los músculos. Además, las vías nerviosas que se proyectan hacia la corteza lo hacen ampliamente en forma contralateral y también hacia áreas corticales homolaterales. Entre las vías más importantes puede mencionarse el tracto corticoespinal, vinculado con movimientos voluntarios aislados y especializados, en particular con los de las partes distales de los miembros. La mayoría de sus fibras cruzan la línea media en la decusación de las pirámides, formando el haz corticoespinal contralateral o cruzado, mientras que entre un 10-25% siguen descendiendo sin cruzar y forman el haz corticoespinal directo. Además, se encuentra el tracto corticoreticuloespinal, que puede facilitar o inhibir el movimiento voluntario o la actividad refleja; y los tracto rubroespinal, que facilita la actividad de los músculos flexores e inhibe la de los extensores (Fig. 5.14 C).

La gran mayoría de las fibras corticoespinales y corticoreticulares se originan en las neuronas del área precentral, que también recibe numerosas fibras aferentes desde el área premotora, la corteza sensitiva, el tálamo, el cerebelo y los ganglios basales. La estimulación eléctrica del área motora primaria produce movimientos aislados del lado opuesto del cuerpo y contracción de grupos musculares vinculados con la ejecución de un movimiento específico. El área postcentral y las áreas somatosensitivas secundarias, así como los lóbulos occipital y temporal, también dan origen a tractos descendentes.

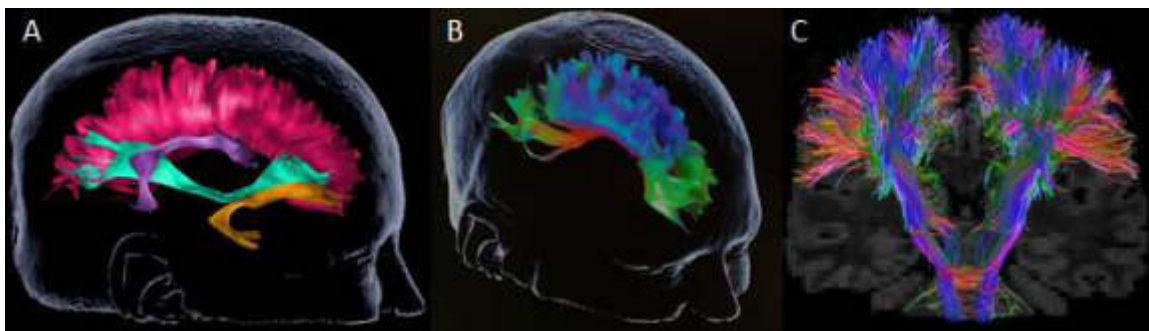


Fig. 5.14. Vías de asociación, comisurales y de proyección. A) Se observa el cuerpo calloso (rojo) junto a 3 tractos de asociación, el arcuato (violeta), el uncinado (naranja) y el fascículo occipitofrontal superior (verde). B) Se muestran las fibras comisurales del cuerpo calloso uniendo ambos hemisferios. C) Reconstrucción de fibras de proyección ascendentes y descendentes.

5.6.2 Plasticidad neuronal

La neuroplasticidad, la capacidad de reorganización funcional y estructural del cerebro puede ocurrir en varios niveles (desde cambios moleculares a regionales) y escalas de tiempo (desde segundos a años). Obviamente, la definición de neuroplasticidad y su investigación se centran generalmente alrededor de las neuronas y menos sobre la sustancia blanca (Assaf et al., 2017). Sin embargo, el alcance de la neuroplasticidad es amplio, abarcando desde cambios a corto plazo en la sinapsis a mecanismos de potenciación y de depresión a largo plazo y a nuevas conexiones neuronales de larga duración (árboles dendríticos). (Muller et al., 2002; Le Bihan et al., 2003 y 2006; Bruel-Jungerman et al., 2007).

En las últimas décadas ha sido descrito que la corteza cerebral de los mamíferos puede adaptarse a daños del sistema nervioso central, a través de cambios que ocurren a nivel celular, de reorganización funcional de áreas corticales intactas, y utilizando o generando nuevos caminos nerviosos (Barth y Stanfield, 1990; Hicks y D'Amato, 1970; Waxman, 1988). De hecho, Hubel y Wiesel (1960) demostraron cómo la corteza visual se modificaba postnatalmente en función de la estimulación ambiental. Esto mostró la capacidad plástica de la corteza cerebral aún después del nacimiento. De este modo, gracias a la gran plasticidad neuronal durante los primeros años de vida, muchos de los niños operados recuperan las complicaciones mencionadas previamente en un gran porcentaje. Incluso, se ha descrito el modo en que sucede la recuperación a nivel motor, siendo de proximal hacia distal (de Bode et al., 2005; Basheer et al., 2007). Sin embargo, no han sido descritas aún las vías específicas a través de las cuales se logra dicha recuperación, teniendo en cuenta que los tractos motores son seccionados en la hemisferotomía.

Por otra parte, cuando el hemisferio afectado se remueve quirúrgicamente, el hemisferio remanente no-afectado puede gradualmente tomar las funciones perdidas de éste (Honda et al., 2010). Estudios post-quirúrgicos y neurofisiológicos sugieren que el proceso de reorganización funcional comienza brevemente después de la cirugía y puede continuar durante los 2 años posteriores (van Empelen et al., 2005), pero no hay estudios que hayan hecho un seguimiento de pacientes con técnicas avanzadas de neuroimágenes, como activación cortical y conectividad funcional y estructural, durante tanto tiempo o combinando todas las técnicas.

Estudios pioneros revelaron que pueden formarse nuevas proyecciones de sustancia blanca siguiendo extensos procedimientos de aprendizaje (Dancause et al., 2005; Hihara et al., 2006). Estos estudios, realizados en cerebros de monos post-mortem con métodos de trazación, revelaron que el cerebro puede recablearse concomitantemente a la plasticidad cortical (Johansen-Berg, 2007). Trabajos recientes utilizaron IRM_d para revelar cambios en la sustancia blanca después de un entrenamiento motor unimanual de 4 semanas en pacientes sanos, reportando un aumento en la FA del tracto corticoespinal contralateral a la mano entrenada y un incremento en la conectividad de ganglios basales y AMS con otras estructuras ipsilaterales (Reid et al., 2017). Estos estudios sugieren que la difusión puede ser sensible a la plasticidad de la sustancia blanca. Evidencias recientes mostraron que después de una tarea de laberinto de agua de 5 días, además de una importante plasticidad cortical, se detectó plasticidad en el cuerpo calloso con IRM_d (Blumenfeld-Katzir et al., 2011). La histología mostró que esta plasticidad, caracterizada por un aumento en FA, también se manifiesta en niveles elevados de mielina. Sin embargo, todos estos estudios sobre plasticidad no están exentos de limitación y se necesita investigación futura para fortalecer ese campo (Thomas et al., 2013).

Recientemente, Govindan et al. proponen una reorganización en el hemisferio contralateral intacto, en la vía córticopontocerebelosa y en la sustancia blanca del cerebelo (Govindan et al., 2012). Incluso, Meoded et al. proponen a la degeneración Walleriana y/o transneuronal en el hemisferio remanente (Meoded et al., 2013). Ambos estudios utilizaron técnicas de tractografía por resonancia magnética. Sin embargo, no hay hasta la fecha estudios que investiguen de manera simultánea, pre y post-hemisferectomía, la conectividad estructural mediante tractografía, la conectividad funcional y la activación cortical motora.

6 Métodos

6.1 Participante

Se evaluó un paciente con diagnóstico de epilepsia refractaria (EMI) secundaria a displasia fronto-parietal derecha, con callosotomía completa y TSM de área central realizadas a los 6 años de edad.

El niño debutó a los 3 años de edad con clonías del hemicuerpo izquierdo y generalización secundaria. Luego de la callosotomía y TSM, permaneció un año libre de crisis y comenzaron nuevamente crisis aisladas.

A los 11 años el paciente presenta hemiparesia facio-braquio-crural (FBC) izquierda y aumento de frecuencia e intensidad de eventos convulsivos, refiriendo alrededor de 6 crisis por hora atónicas y tónico-clónicas del hemisferio izquierdo, con generalización secundaria y sin desconexión. Se encontraba medicado con Lacosamida (200mg/día), Lorazepam (1mg cada 4 horas) y Ácido Valproico (875 mg/día). Se realiza registro de electro-encefalografía (EEG) para evaluar conducta a seguir, donde se observó trazado globalmente desorganizado, con ritmos rápidos de probable origen farmacológico. Se observó punta onda fronto-centro-témporo-occipital derecha con difusión a áreas izquierdas de alta frecuencia de descarga, adquiriendo patrón continuo en la mayoría del registro.

Los criterios para que el paciente fuera candidato a hemisferectomía funcional incluyeron las crisis frecuentes y generalizadas con propagación hacia el otro hemisferio, la hemiparesia, la refractariedad al tratamiento médico y la edad. Se realizó entonces una hemisferotomía vertical parasagital (ver sección 6.2).

6.2 Adquisición

Todas las imágenes se adquirieron en un resonador 3 Tesla General Electric Signa HDXt (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) con bobina de cabeza de 8 canales, durante dos años consecutivos, comenzando antes de la hemisferotomía (Pre-Cx), y a los 3, 12 y 24 meses posteriores, de acuerdo al cronograma que su muestra en la tabla a continuación:

Tabla 1. Cronograma de adquisición de imágenes

	Pre-Cx	3M	12M	24M
IRMd (55 dirs)	X	X	X	X
IRMf motor mano	X	X	X	X
IRMf motor pie	X	X	X	X
IRMfr	X	X	X	X
Anatómicas	X	X	X	X

6.2.1 IRMf

6.2.1.1 IRMf con tareas

Se adquirieron 2 paradigmas vinculados a tareas motoras de miembros superiores e inferiores con diseño de bloques. Ambos paradigmas consistieron en 4 ciclos de 3 bloques de 30 segundos cada uno (Fig. 6.1). Se adquirieron 120 volúmenes axiales de cerebro con secuencias eco-planares (EPI, Echo-Planar Imaging) de eco de gradiente (GRE, Gradient Recalled Echo) de disparo único potenciada en T2* con TR/TE=3000/30 mseg, 33 cortes contiguos (adquiridos intercalados), FOV=24 cm, 4 mm de espesor de corte, resolución en el plano de 3,75 mm. El tiempo total de adquisición de cada paradigma fue de 6 minutos.

Tarea motora de manos

Durante el paradigma se instruyó al paciente para que realizara movimientos de abrir y cerrar las manos alternando con períodos de reposo; de manera que cada ciclo estuvo constituido por tres condiciones: dos bloques de tareas y un bloque de control (reposo). Un bloque de tarea consistió en el movimiento de la mano izquierda (30 segundos), el otro bloque de tarea en el movimiento de mano derecha (30 segundos) y el bloque control consistió en 30 segundos de reposo. Este esquema se repitió 4 veces (Fig. 6.1).

Tarea motora de pies

Se instruyó al paciente para realizar movimientos de rotación externa de los pies, alternando con períodos de reposo. Los bloques de este paradigma se diseñaron con la misma estructura que el paradigma motor de manos (Fig. 6.1).

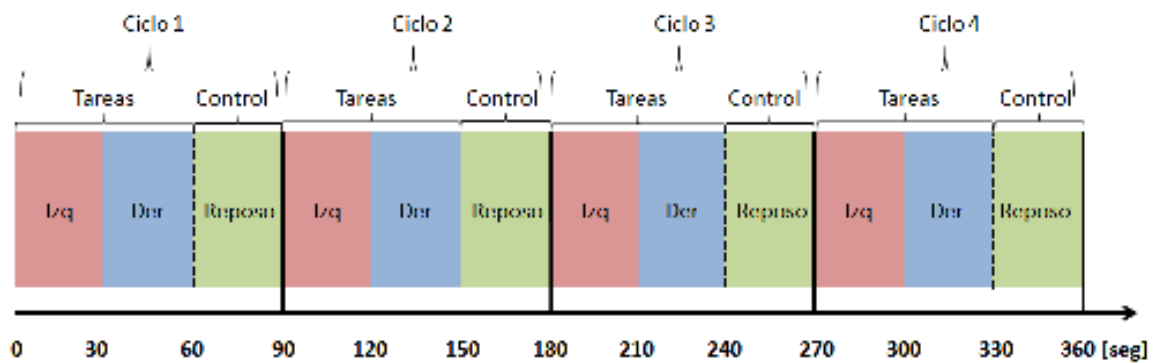


Fig. 6.1. Diseño de paradigmas motores con tres condiciones: dos bloques de tareas consistentes en mover mano (o pie) izquierdo y derecho (Izq y Der) y un bloque de control consistente en permanecer en reposo.

6.2.1.2 IRMfr

El paciente fue instruido para permanecer en reposo, con los ojos abiertos y en pensamiento libre. Se adquirieron 200 volúmenes axiales de cerebro utilizando una secuencia EPI-GRE de disparo único potenciada en T2* con TR/TE=2000/30 mseg, 33 cortes contiguos (adquiridos intercalados), FOV=24 cm, 4 mm de espesor de corte, matriz de adquisición de 64x64, resolución en el plano de 3,75 mm. El tiempo total de adquisición fue de 6 minutos y 40 seg.

6.2.2 Imágenes estructurales

6.2.2.1 Imágenes anatómicas convencionales

Se adquirieron imágenes axiales volumétricas con secuencia de eco de gradiente rápida SPGR (*Spoiled Gradient Recovery*) y pulso de inversión potenciadas en T1, con TR y TE mínimos, TI=450ms, FOV=24cm, espesor de corte de 1.2mm, matriz de adquisición de 256x256. El tiempo total de adquisición fue de 4 minutos.

6.2.2.2 Set de datos de IRM_d

Se obtuvieron imágenes axiales potenciadas en difusión, IRM_d, con secuencias EPI de eco de spin (SE) de disparo único y factor de aceleración ASSET de 2, con gradientes de difusión aplicados en 55 direcciones no colineales con $b=1000 \text{ s/mm}^2$ y una imagen sin gradientes de difusión ($b=0 \text{ s/mm}^2$). Los parámetros utilizados fueron los siguientes: espesor de corte de 3,5mm, FOV=28cm, matriz de 128x192 (interpolada a 256x256), TR=10000ms. El tiempo total de adquisición fue de 10 minutos.

6.3 Procesamiento

El pre-procesamiento de imágenes es un conjunto de técnicas que se realiza siempre en un estudio de IRM con el objetivo de mejorar la calidad o facilitar la búsqueda de información. Se trata de una “preparación” de los datos que intenta corregir los posibles errores, eliminar el ruido y limpiar la señal adquirida de fuentes no deseables que hayan contribuido a la misma. Es decir, se trata de maximizar la información adquirida antes del procesamiento, en el cual se aplican modelos a partir de las características particulares del método. En este apartado se describen primero las técnicas de pre-procesamiento y luego se explican brevemente los modelos aplicados durante el procesamiento de los datos.

6.3.1 IRM_f

Las imágenes fueron procesadas con el programa SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) (Friston et al., 1995) y REST (www.restfmri.net) implementados en MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA).

La señal de IRM_f es ruidosa (Sección 4.3; Murphy et al., 2013). La contribución de fluctuaciones no-neuronales afecta considerablemente los resultados de cualquier experimento de IRM_f, ya sea con tareas o en estado de reposo. Limpiar la señal BOLD de estas fluctuaciones es fundamental para la obtención de resultados que representen la señal neuronal en IRM_f (Caballero-Gaudes y Reynods, 2016; Karahanoğlu and Van de Ville, 2015; Petridou et al., 2013).

El pre-procesamiento de las IRM_f se llevó a cabo en tres instancias básicas consecutivas: pre-procesamiento temporal, pre-procesamiento espacial y filtrado de las señales.

Pre-procesamiento temporal. Se utilizó para corregir las diferencias en el tiempo de adquisición entre cortes contiguos de un volumen de imágenes. En las secuencias EPI utilizadas en IRM_f se adquieren todos los cortes que conforman un volumen del cerebro en un tiempo determinado llamado TR (tiempo de repetición). Se pueden programar las secuencias para que los cortes se adquieran secuencialmente o intercalados. Los cortes en este trabajo fueron adquiridos

intercalados en dirección ascendente (caudocraneal); primero todos los impares y luego todos los pares. De esta manera, el dato de un corte representa un punto en el tiempo separado un TR/2 de un corte adyacente. Este paso es un corrimiento temporal de la señal que corrige este desfase entre cortes.

Pre-procesamiento espacial. Las imágenes ya corregidas temporalmente fueron realineadas a un volumen medio para corregir los posibles artefactos producidos por movimientos de cabeza, utilizando la técnica de cuadrados mínimos y una transformación de cuerpo rígido con 6 grados de libertad (3 rotaciones y 3 traslaciones, ver detalles en sección 6.3.2.1). De este paso se obtienen los parámetros de movimiento que pueden incluirse más tarde en el análisis de los datos. Luego las imágenes realineadas fueron normalizadas para que queden en un mismo espacio estereotáctico. Brevemente, este método consiste en registrar las imágenes adquiridas a una imagen estándar (*template*) a partir de una transformación afín no lineal de 12 parámetros (Ashburner y Friston, 1999). Los templates utilizados fueron provistos por el programa SPM, están basados en un promedio de 152 cerebros normales adquiridos por el MNI (*Montréal Neurological Institute*) y conforman el espacio estándar adoptado por el ICBM (International Consortium for Brain Mapping), denominado sistema MNI. Este espacio es una aproximación del espacio descrito en el atlas de Talairach y Tournoux (1988). Finalmente las imágenes normalizadas fueron suavizadas para filtrar el ruido con un kernel Gaussiano de 8mm^3 (Friston et al., 2000).

En todos los casos estudiados se revisaron especialmente los parámetros de movimiento (traslación y rotación) obtenidos durante el realineado, debido a que las correcciones son adecuadas para movimientos pequeños y/o lentos, pero fallan en el caso de movimientos bruscos (por ejemplo, el resultante de un estornudo), muy grandes (mayores al tamaño de un voxel) o coordinados con el estímulo de la tarea que se realiza durante la adquisición, que son frecuentes en tareas motoras (Bullmore et al., 1999; Strother, 2006). Esto fue especialmente importante en el caso de la tarea de miembros inferiores, donde se descartaron las adquisiciones de IRMf de los momentos Pre-Cx y 3M debido al gran movimiento coordinado con el estímulo que presentaron, posiblemente producto del gran esfuerzo que implicaba para el paciente el movimiento del miembro inferior parético.

Filtrado temporal. Los filtros se utilizan para eliminar la variación en los datos que se puede atribuir de manera segura a fuentes de ruido, preservando al mismo tiempo las señales de interés y aumentando de esta manera la SNR.

Como se mencionara previamente, algunas variaciones fisiológicas de origen no-neuronal que pueden incorporar ruido a la señal BOLD en un experimento de IRMf son las frecuencias cardíaca (1-1,5 Hz) y respiratoria (0.2-0.3 Hz). Estas frecuencias son relativamente altas con respecto a las frecuencias de las típicas respuestas BOLD, donde los procesos hemodinámicos actúan como un filtro pasa-bajos con una frecuencia de corte por debajo de aproximadamente 0.25 Hz (Friston et al., 2007). Estas frecuencias son también mayores que las frecuencias de interés en los estudios de estado de reposo, típicamente por debajo de 0.1 Hz (Fox y Raichle, 2007), aunque existe cada vez más evidencia de que las fluctuaciones neuronales relevantes podrían ocurrir también a frecuencias más altas (Boubela et al., 2013; Chen y Glover, 2015; Kalcher et al., 2014; Niazy et al., 2011). El rango de frecuencias presente en una señal temporal depende de su velocidad de muestreo, determinada en el caso de IRMf por el TR. De acuerdo al teorema de muestreo de Nyquist-Shannon, la frecuencia máxima que se puede identificar, o frecuencia de Nyquist, es igual a la mitad de la frecuencia de muestreo. De esta manera, con los TR que se suelen trabajar en IRMf (2-3 seg) podría existir acoplamiento con las señales cardíacas y respiratorias. Este acoplamiento,

que en principio afectaría a todos los vóxeles, podría ocasionar correlaciones altas de las señales de los mismos que no estarían vinculadas necesariamente de manera exclusiva a procesos neuronales.

En los experimentos de resonancia magnética funcional se observan también cambios de muy baja frecuencia, principalmente relacionados con inestabilidades del resonador (efectos térmicos, etc.). Estos cambios a menudo toman la forma de incrementos lineales o disminuciones en la señal absoluta obtenida durante el transcurso de una adquisición de varios minutos (deriva). Cambios muy lentos pueden resultar muy problemáticos para los experimentos de IRMf, especialmente aquellos que utilizan diseños de bloques de intervalos temporales largos. La aplicación de un filtro pasa altos de los datos puede eliminar tendencias de deriva lentas. Otra forma muy usada es realizando un ajuste lineal a la serie temporal y luego restándole el valor de la pendiente del ajuste. En el presente trabajo, los diseños experimentales presentan bloques alternados de 30 segundos, lo cual implica frecuencias entre 0.03 y 0.05Hz. Para estas frecuencias, la elección de un TR de 3 segundos resulta adecuada ya que la frecuencia de muestreo permite identificar los efectos del diseño de bloques.

En resumen, por un lado se llevó a cabo la eliminación de la línea de base (restar la media o la tendencia lineal) de la señal, lo cual permite quitarle a la misma la componente continua y/o las componentes de muy baja frecuencia que se suelen asociar a las inestabilidades del scanner. Por otro lado, en las señales obtenidas del estado de reposo se aplicaron filtros pasa-bandas que excluyeran frecuencias superiores a 0.1Hz y menores a 0.01Hz, con el objetivo de eliminar componentes de ruido asociadas a oscilaciones fisiológicas y a problemas de hardware del resonador.

6.3.1.1 IRMf con tareas

Después del pre-procesamiento de los datos, se realizó un análisis individual (esto es, de cada momento adquirido de acuerdo al cronograma de la Tabla 1) modelando la señal BOLD de cada voxel con una función cuadrada de referencia (que tiene el perfil del diseño de bloques utilizado en la adquisición) convolucionada con la hrf y calculando los parámetros que mejor ajustan a los datos adquiridos. Luego se realizaron contrastes apropiados (tarea>control) que resultaron en mapas estadísticos paramétricos de activación T. Estos mapas T se fusionaron con imágenes anatómicas de alta resolución en el espacio del paciente y en el espacio MNI (ver Sección 6.3.1).

El modelo mencionado que se aplicó a los datos es el conocido modelo general lineal (GLM, General Linear Model), propuesto por primera vez para ser utilizado en el procesamiento de imágenes funcionales en 1995 por Friston et al., y utilizado aun actualmente en la mayor parte de las publicaciones en este campo (Poline y Brett, 2012).

Brevemente, el GLM consiste en aplicar a los datos de IRMf la siguiente ecuación:

$$Y = X \cdot \beta + \epsilon$$

Donde Y son datos medidos (en este caso, adquiridos), X representa a todos los predictores que se conozcan sobre el experimento, β son los parámetros que ajustan lo observado con lo esperado y ϵ representa el error residual que no puede modelarse en X. Específicamente en el caso de un experimento de IRMf, Y es la señal temporal de un voxel (considerado independiente) adquirida durante el experimento (ver sección 6.2.1) y X es la denominada matriz de diseño. La matriz de diseño X está compuesta por una sucesión de vectores columna (uno por cada condición) que

contiene información de los momentos de inicio y duración de cada condición, y todas las demás covariables conocidas del experimento. Los dos experimentos con tareas de IRMf que se llevaron a cabo en este trabajo (Fig. 6.2) se diseñaron con la misma estructura y consisten en tres condiciones, dos bloques de tareas y un bloque de control: mover la mano o el pie izquierdo (tarea 1), mover la mano o el pie derecho (tarea 2) y estar en reposo (control). De esta manera, X tiene un vector columna por cada condición, y cada uno de ellos se representa mediante la convolución de la hrf (que representa la respuesta BOLD al estímulo) y una función cuadrada temporal que comienza al iniciar el estímulo (por ej.: mover mano izquierda) y tiene la duración del mismo (30 segundos). Es decir, para la condición tarea 1, por ejemplo, el vector consistirá de una serie de funciones cuadradas de valor 1 durante la tarea de mover la mano o pie izquierdo, y 0 para cualquier otro momento en el tiempo, convolucionada con la hrf. El resultado es igual que la onda cuadrada original pero modulada por la función hrf. Es importante que en la matriz de diseño estén presentes además todas aquellas covariables conocidas en el experimento (variables explicativas) que puedan llegar a modular las variables adquiridas. Estas covariables se conocen como regresores y su inclusión en el diseño del modelo disminuye el error residual, disminuyendo así la varianza y mejorando la estadística final. En el caso en estudio se incluyeron en el modelo los 6 regresores de movimiento de cabeza calculados durante el pre-procesamiento espacial (sección 6.3.1).

Una vez calculada la serie teórica se buscan los parámetros β que mejor ajustan esta curva a las series reales de datos. Este ajuste se hace sobre cada voxel del volumen a partir de cuadrados mínimos hasta minimizar el error ϵ , dando como resultado otro volumen o “mapa β ” de parámetros de ajuste por cada condición. El mapa final de activación surge de realizar una prueba t-estadística sobre estos volúmenes o sobre una combinación lineal de ellos. Por ejemplo, si se busca la activación del contraste (tarea 1 > descanso), se hace una prueba t-estadística buscando en qué vóxeles la resta $\beta(\text{tarea 1}) - \beta(\text{descanso})$ es significativamente distinta de cero, es decir, se buscan todo los vóxeles del cerebro donde la diferencia entre las dos condiciones (contraste) es distinta de cero con una probabilidad mayor a 99,999%, o equivalentemente, con una probabilidad de falsos positivos $p < 0.001$. De este modo se obtiene un mapa cerebral estadístico (mapa Z) de las zonas activas para cada contraste. Finalmente a modo de visualización se les suele asignar una tabla de colores a los valores Z (LUT: *look up table*) y se superpone este mapa de activación a una imagen anatómica de cerebro de alta resolución (corregistrada con el IRMf o bien normalizada junto con la IRMf al sistema MNI, ver secciones 6.3.1 y 6.3.2.1) para relacionar las áreas de activación estadísticamente significativas con una región anatómica específica.

6.3.1.2 IRMf_r – Conectividad Funcional

Los datos adquiridos de IRMf en estado de reposo fueron pre-procesados como se mencionó previamente en esta sección. A continuación se aplicó un modelo estadístico lineal para analizar la CF. La expresión matemática empleada para el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson que se utilizó es la siguiente:

$$r = \frac{\sum (x_n - \bar{x})(y_n - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_n - \bar{x})^2 \sum (y_n - \bar{y})^2}}$$

donde \bar{x} e \bar{y} son los valores medios de las series temporales x e y . El valor del índice de correlación r varía en el intervalo $[-1,1]$, donde $r=1$ implica una relación directa entre las dos señales, absolutamente sincronizadas; $r=-1$ implica una relación inversa; los valores $0 < r < 1$ indican una

correlación positiva, con mayor sincronización cuanto más cercano a 1 es r ; y $r=0$ implica que no existe una relación lineal entre las señales. Se usaron como regresores los 6 parámetros de movimiento de cabeza calculados durante el realineado y la señal de líquido cefalorraquídeo obtenida a partir de una máscara del cerebro.

A partir de este modelo, se llevaron a cabo dos aproximaciones que son las más directas al momento de examinar la CF cerebral: la conectividad a partir de semillas (*voxel-wise*) y la conectividad a partir de ROIs (*roi-wise*). *Voxel-wise* consiste en correlacionar la serie temporal de una región particular del cerebro, típicamente llamada semilla, con la de todos los demás vóxeles adquiridos durante la IRMf en estado de reposo. El resultado es un mapa de CF; es decir, un volumen de cerebro donde cada voxel representa el coeficiente de correlación de Pearson entre la señal de dicho voxel y la de la semilla elegida (Biswal et al., 1997; Cordes et al., 2000; Jiang et al., 2004). El mapa de CF provee claramente una visualización de las regiones que están conectadas funcionalmente, pero está limitado a las conexiones vinculadas a la semilla elegida, lo que dificulta examinar los patrones de CF a nivel del cerebro completo. *Roi-wise* implica tomar todas las regiones que se quieren estudiar y correlacionar temporalmente las señales entre ellas. El resultado es una matriz de correlación donde cada fila y cada columna representa una ROI, y cada elemento de la matriz es el coeficiente de correlación entre el par de ROIs formado por la fila y columna del elemento correspondiente. En general es una matriz simétrica, donde la diagonal representa la auto-correlación, por lo que siempre sus elementos toman el valor unidad. Esta matriz puede representarse en escala de colores asignando una LUT a los valores de correlación.

6.3.2 Imágenes estructurales

6.3.2.1 Imágenes anatómicas convencionales

Durante la adquisición de IRM, en particular durante secuencias que llevan varios minutos y/o donde el paciente tiene que realizar tareas, es muy común que la cabeza se mueva. Además, es posible que la adquisición de las imágenes se realice en diferentes días y que se quieran comparar imágenes de distintos momentos, como el caso en estudio. Las imágenes anatómicas convencionales fueron fundamentales para corregistrar y normalizar las imágenes y poder así comparar los resultados de todos los estadíos.

Brevemente, corregistrar se llama al proceso general para alinear dos (o más) imágenes. Este proceso se utilizó entre los volúmenes de IRMf en el pre-procesamiento espacial mencionado previamente para corregir los movimientos de cabeza del paciente. Se utiliza un volumen de referencia con el cual las demás imágenes estarán corregistradas. Para este proceso se aplican en general métodos iterativos de transformaciones de cuerpo rígido, donde se asume que el tamaño y forma de los dos objetos que se quieren corregistrar son iguales, y que de esta manera un objeto puede superponerse exactamente con el otro después de una combinación lineal con 6 grados de libertad (tres traslaciones y tres rotaciones) con una función costo asociada como medida de la bondad de la transformación y con una interpolación espacial final de la imagen transformada.

El paso de corrección es muy utilizado en la técnica de IRMf en general debido a la baja resolución espacial de las secuencias EPIs que se usan en la adquisición, que impide resolver con precisión el área anatómica de donde proviene la señal analizada. De esta manera, en una primera aproximación se corregistraron las imágenes anatómicas con las imágenes funcionales del mismo período analizado y se fusionó así la información funcional y la morfológica en una secuencia anatómica de alta resolución en el espacio del paciente para visualizar los resultados.

Un desafío particularmente importante del caso en estudio fue la normalización espacial (ver Sección 6.3.1) post-quirúrgica debido, por un lado, a que la resección dejó espacios en el cerebro que fueron llenados posteriormente con líquido cefalorraquídeo. Por otro lado, este reemplazo de parénquima por líquido produjo un desplazamiento de la línea media cerebral hacia el hemisferio operado. Esto complicó las transformaciones requeridas porque las diferencias entre el template y los volúmenes adquiridos eran muy importantes para el hemisferio operado, mientras que eran menores para el hemisferio sano. Así, cuando las deformaciones eran suficientes para un hemisferio, se excedían para el otro. Por otro lado, existía gran cantidad de parénquima en el template que no existía en las imágenes post-quirúrgicas y a su vez había gran cantidad de líquido en las últimas que no estaba presente en el template. Para resolver este problema primero se corrigieron las imágenes post-quirúrgicas a la pre-quirúrgica. Estas transformaciones son matemáticamente menos complejas porque son lineales y se trata del mismo cerebro, por lo que existen varios reparos anatómicos comunes en ambos estadios. Luego se normalizó la imagen morfológica del estadio pre-quirúrgico con el template y se aplicó la matriz de transformación no lineal resultante de esta normalización a todos los volúmenes post-quirúrgicos que habían sido previamente corregidos al pre-quirúrgico. Así se obtuvo una normalización aceptable de las estructuras anatómicas remanentes en todos los estadios.

Para los casos donde se decidió trabajar en el espacio nativo del paciente en vez del espacio MNI, como en el caso de IRMd, donde la reorientación no lineal de las imágenes implicaría complejas reorientaciones de los gradientes de difusión; la normalización se llevó a cabo de manera inversa, normalizando los templates MNI con la imagen pre-quirúrgica. Luego esta imagen se corrigió con la imagen b_0 de las IRMd y esta matriz de transformación lineal se aplicó a las imágenes normalizadas, reorientando de esta manera los templates al espacio de IRMd del paciente. Este paso se hizo para cada momento estudiado.

6.3.2.2 Set de datos de IRMd

Las imágenes fueron procesadas con el programa de distribución libre FSL (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl; Smith et al., 2004) y MRtrix3 (www.mrtrix.org; JD Tournier, Brain Research Institute, Melbourne, Australia; Tournier et al., 2012).

Todos los sets de IRMd fueron en un principio inspeccionados visualmente para detectar posibles artefactos producidos por movimiento del paciente o problemas con el instrumental.

Si bien es posible encontrar *pipelines* para pre-procesar los datos de IRMd, no existe aún consenso sobre cuál es el flujo de trabajo ideal. El presente trabajo se basó en las recomendaciones propuestas por los desarrolladores del MRtrix3 y por diversos artículos (Schirner et al., 2015, Soares et al., 2013, Tournier et al., 2011), y se llevó a cabo en las siguientes instancias básicas consecutivas:

Filtrado de ruido. En una primera etapa se procedió a reducir el ruido de los datos. Se estimó el nivel de ruido explorando la redundancia de los datos a partir del análisis de componentes principales (PCA, *Principal Component Analysis*) para obtener el umbral óptimo de filtrado (Veraart et al., 2016a,b).

Corrección por corrientes eddy y movimiento. En IRMd los gradientes de difusión que se aplican con cada dirección son muy largos, lo que genera perturbaciones en el campo magnético local que resultan en corrientes inducidas, o corrientes de eddy, focalizadas en los elementos conductores del resonador, causando distorsiones en las imágenes. La corrección consistió en

corregistrar todos los volúmenes al b0 con una transformación afín. El paso siguiente fue la corrección por movimiento mediante una corrección de cuerpo rígido al b0. Dado que ambos procedimientos cambian las orientaciones de las imágenes, los vectores de gradientes también fueron reorientados. Debido a que estos pasos consisten en correcciones, se llevaron a cabo al mismo tiempo utilizando el comando “*dwipreproc*” del MRtrix3 (<http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest>) que utiliza herramientas pertenecientes al programa FSL.

Corrección del *bias field*. Los volúmenes de IRMd presentan comúnmente un artefacto de inhomogeneidad de intensidad de campo, o *bias field*, que es recomendable corregir (Farrell et al., 2007). Este artefacto está principalmente producido por la inhomogeneidad entre las diversas antenas que reciben la señal de IRM durante la adquisición, pero también se origina por otras fuentes (ruido, inhomogeneidades de campo, procedimientos de control de calidad que pueden modificar/excluir gradientes problemáticos, parámetros biológicos y experimentales). En este trabajo se utilizó para la corrección de este artefacto el comando “*dwibiascorrect*” del MRtrix3 (<http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest>) que utiliza la herramienta FAST del FSL (Zhang et al., 2001) y consiste en estimar el *bias field* a partir de la imagen b0 basándose en modelos ocultos de Márkov y algoritmos de esperanza-maximización asociados, para luego aplicar el campo estimado al resto de los volúmenes.

Por otro lado, para mejorar los procesos de corrección y normalización se removieron de las imágenes las regiones por fuera del parénquima cerebral con la herramienta de extracción de cerebro del FSL (BET, Brain Extraction Tool; *Smith, 2002, Jenkinson et al., 2005*).

En todos los casos, como ya se mencionó en el apartado anterior, se utilizaron las imágenes en el espacio nativo de IRMd del paciente en cada momento estudiado.

Luego del pre-procesamiento, el siguiente paso fue la aplicación de un modelo que describiera el comportamiento de la difusión del agua en cada voxel y estimara la orientación de las fibras nerviosas. Para este propósito, se utilizaron dos modelos: el modelo del DTI y el modelo de CSD, que fueron detallados en la sección 5.5. El primero asume que cada voxel contiene una única población de fibras nerviosas y estima la orientación de la misma a partir del vector principal del elipsoide de difusión. El segundo estima una distribución de orientaciones posibles en cada voxel sin asumir previamente la cantidad de poblaciones de fibras que puedan coexistir en él. El primero es el más utilizado en la clínica y permite una rápida inspección y cálculo de parámetros vinculados al comportamiento de la difusión, mientras que el segundo mejora la resolución espacial de la orientación de las fibras pero es computacionalmente más costoso.

DTI

Se obtuvieron los 3 autovectores (v_1, v_2, v_3) y los 3 autovalores ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) que definen el elipsoide de difusión en el espacio (ver sección 5.5.1). Se calculó el parámetro FA, independiente de la orientación de las fibras y que está en el rango de 0 (isotrópico) a 1 (anisotrópico), de acuerdo a la siguiente relación:

$$FA = \frac{\sqrt{\frac{3}{2} \sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

El autovector, v_1 , asociado al mayor autovalor se utilizó como indicador de la orientación de las fibras en el voxel. En el mapa de colores de FA, el rojo, verde y azul se asignaron a las orientaciones derecha-izquierda, anterior-posterior y superior-inferior, respectivamente. La intensidad del color representa el valor de FA en cada voxel. Para estimar el modelo se utilizó el programa de distribución libre *Diffusion Toolkit* (DTK, <http://www.trackvis.org/dtk>)

CSD

La distribución de las orientaciones de las fibras (FOD, *fibre orientation distribution*) se calculó en cada voxel a partir de los datos de difusión aplicando la CSD (ver sección 5.5.2; Tournier et al., 2004 y 2007) entre la señal medida y la llamada “función respuesta”. Ésta corresponde a la respuesta del sistema a la señal de la difusión. En este trabajo se estimaron las funciones respuesta de la sustancia blanca, la sustancia gris y el líquido cefalorraquídeo por separado, con el fin de describir adecuadamente los vóxeles que contienen más de un tejido (Dhollander et al., 2016). Para separarlos se utilizaron dos métricas: el valor de FA calculado a partir del modelo tensorial y el decaimiento exponencial de la señal de difusión. El algoritmo utilizado para calcular las FOD fue el MSMT-CSD (multi-shell multi-tissue CSD, Jeurissen et al., 2014) incorporado en MRtrix3 (www.mrtrix.org). Para la CSD, se utilizaron armónicos de orden $l=8$ (Tournier et al., 2009 y 2011).

Una vez que se calculó la orientación de las fibras en cada voxel, ya fuera con el modelo tensorial o con la CSD, el último paso previo al análisis fue la reconstrucción tridimensional de las proyecciones neuronales o fibras nerviosas, la tractografía. Como se mencionara previamente en la sección 5.6, esta reconstrucción puede basarse en algoritmos determinísticos o probabilísticos. Los primeros asumen una dirección privilegiada del tracto en cada voxel, mientras que los segundos tienen en cuenta la incertidumbre en la estimación del modelo, asumiendo y proporcionando una distribución de orientaciones posibles para cada voxel. En este estudio se utilizaron ambos métodos para obtener distintos parámetros que caracterizan la difusión. La tractografía determinística se utilizó para la reconstrucción y caracterización rápida de los tractos motores, por la facilidad del análisis e interpretabilidad de los resultados; mientras que la tractografía probabilística se utilizó para el cálculo de la conectividad estructural entre regiones de interés, debido a la complejidad y al costo computacional que conlleva.

Tractografía Determinística

En la actualidad existen varios algoritmos determinísticos para reconstruir el total de los tractos de sustancia blanca del cerebro. En este trabajo se utilizó el FACT (*Fiber Assignment by Continuous Tracking*; Mori et al., 1999; Mori y van Zijl, 2002) sobre la base del modelo tensorial, que realiza una propagación lineal voxel a voxel basada en el ángulo del autovector v_1 . Se permitió la reconstrucción de los tractos mientras que el valor de FA estuviera por encima de 0.2, o hasta que el ángulo entre autovectores de vóxeles vecinos consecutivos no excediera los 45 grados (Mori y van Zijl, 2002, Soares et al., 2013). La tractografía determinística se llevó a cabo usando el DTK.

Tractografía Probabilística

En el caso de la tractografía probabilística, el algoritmo empleado (iFOD2, Tournier et al., 2010) calcula las posibles trayectorias de la representación matemática abstracta de las fibras nerviosas (*streamlines*, ver sección 5.6), utilizando un método de integración de segundo orden sobre la FOD de cada voxel, en una base de armónicos esféricos (a partir del modelo de CSD). Se generaron 5 millones de *streamlines* en todo el cerebro. Los cálculos se llevaron a cabo con el MRtrix3.

El algoritmo iFOD2 obtiene las posibles trayectorias de los *streamlines* a partir de un punto de origen hacia los posibles puntos siguientes del trayecto, trazando arcos curvos de corta longitud (del tamaño del paso o *step-size*), tangentes a la dirección de rastreo en el punto de origen. De esta manera, el algoritmo da “pasos” a lo largo de cada trayectoria trazada. La probabilidad de cada trayectoria es el producto de las probabilidades de cada paso infinitesimal de la misma. Esta probabilidad se estima computando el producto de la amplitud de la FOD, evaluada a intervalos regulares (4 en este estudio) sobre cada posible trayectoria curva, obtenida de una interpolación trilineal de la FOD calculada en el punto de origen. Es más probable que un *streamline* siga una trayectoria donde las amplitudes de las FODs sobre la misma sean grandes; pero también pueden seguir orientaciones donde las amplitudes de las FODs sean pequeñas, mientras se mantengan por encima de un umbral seleccionado a lo largo de toda la trayectoria. En este trabajo, se utilizó un *step-size* de $0.5 \times$ tamaño de voxel (en mm) y un ángulo máximo entre pasos sucesivos de 45° . La reconstrucción de los tractos se interrumpió a una longitud máxima de 250 mm o hasta alcanzar una interfaz entre sustancia blanca y sustancia gris.

La precisión biológica de las reconstrucciones de los tractos está, desde luego, limitada por los mecanismos por los cuales se generan dichos tractos. Además de las propias limitaciones impuestas por la técnica de adquisición de las IRM, los métodos utilizados para reconstruir las fibras nerviosas pueden introducir sesgos que no reflejen necesariamente la biología subyacente. Estos sesgos no son triviales de predecir y/o medir, y sus manifestaciones en los datos pueden variar, pero un efecto común es que la densidad de los *streamlines* reconstruidos no represente la densidad de las conexiones biológicas. Por este motivo, se recomienda filtrar iterativamente los tractos generados que no describan acertadamente la microestructura de la sustancia blanca (Smith et al., 2012). De esta manera, el siguiente paso fue filtrar los 5 millones de *streamlines* generados hasta obtener 1 millón, aquellos que mejor caracterizaran la señal de difusión. Para esto se utilizó el algoritmo SIFT (*spherical-deconvolution informed filtering of tractograms*, Smith et al., 2012), el cual se basa en una propiedad inherente a la CSD, que es que el tamaño de la FOD en una dirección (lóbulo) es proporcional a la señal de difusión proveniente del tejido cerebral alineado con esa dirección, la cual a su vez es proporcional al volumen de ese tejido en ese voxel. Brevemente, el algoritmo compara las amplitudes de los lóbulos de cada FOD con las densidades de los *streamlines* correspondientes a cada una. En un escenario ideal, donde el tractograma del cerebro completo es una reconstrucción de la biología subyacente sin ningún sesgo, ambas cantidades deberían coincidir en cada voxel a través de un coeficiente de proporcionalidad (calculado como el cociente entre las amplitudes de los lóbulos de todas las FODs y la densidad total de *streamlines* de todos los vóxeles). Cualquier apartamiento de este escenario ideal representa inexactitudes en el modelo aplicado, cuantificables a través de una función costo que expresa la bondad de ajuste entre la reconstrucción de cada *streamline* y el modelo de difusión subyacente. Así, los *streamlines* se filtran de manera tal de minimizar la función costo, hasta alcanzar el número deseado de *streamlines* totales.

6.4 Análisis

6.4.1 Análisis de IRMf

6.4.1.1 IRMf con tareas

Se obtuvieron los mapas paramétricos para la activación motora de manos y pies con señal estadísticamente significativa con un umbral $p < 0.001$. Los contrastes que se estudiaron fueron *mano_derecha*>descanso, *mano_izquierda*>descanso, *pie_derecho*>descanso y

pie_izquierdo>descanso para los 4 momentos adquiridos. Las imágenes fueron normalizadas, se obtuvieron las áreas anatómicas involucradas con cada tarea realizada y se compararon dichas áreas en los distintos momentos.

6.4.1.2 IRMf – Conectividad Funcional

Voxel -wise

Se utilizaron como semillas las áreas de activación cortical obtenidas en el IRMf con tareas. Para esto se dividieron en cuatro las regiones involucradas en la realización de las tareas motoras de manos, de acuerdo a su proximidad topográfica. Las activaciones se umbralizaron estadísticamente y luego se binarizaron para crear las máscaras que conforman las semillas.

Semilla 1: máscara de las activaciones en corteza premotora, motora primaria y sensitiva en el hemisferio izquierdo. Se tomaron las activaciones sobre las áreas de corteza mencionadas obtenidas durante el movimiento de la mano derecha en los 4 momentos estudiados y la activación obtenida sobre este hemisferio durante el movimiento de la mano izquierda a los 24M. De esta manera, la semilla quedó formada por los vóxeles comunes de activación de la mano derecha en los 4 momentos y por los activados por la mano izquierda a los 24M, sólo sobre las áreas corticales mencionadas.

Semilla 2: máscara de las activaciones en corteza premotora, motora primaria y sensitiva hemisferio derecho. Se tomaron las activaciones sobre las áreas de corteza mencionadas obtenidas durante el movimiento de la mano izquierda en el Pre-Cx solamente, dado que después de la cirugía no hubo activación cortical en el hemisferio seccionado.

Semilla 3: máscara de las activaciones en área motora suplementaria (AMS) bilateral. Se tomaron todos los vóxeles que activaron en esta región durante el paradigma motor de ambas manos en todos los momentos estudiados.

Semilla 4: máscara de las activaciones en cerebelo. Al igual que en el caso de la semilla 3, se tomaron todos los vóxeles en cerebelo que se activaron durante el movimiento de la mano derecha y de la izquierda en todos los momentos estudiados.

Las series temporales del IRM en reposo pertenecientes a los vóxeles de las semillas usadas fueron correlacionadas con el resto de los vóxeles del cerebro, generando los mapas de CF (ver sección 6.3.1.2) para cada semilla y para cada momento. Se utilizó arbitrariamente $r > 0.7$ como umbral de correlación.

ROI -wise

Con el objetivo de estudiar la CF a un nivel más global, se utilizó un atlas digital en el espacio MNI, (el atlas AAL, *Automated Anatomical Labeling; Tzourio-Mazoyer et al., 2002*), para parcelar el cerebro en regiones anatómica y funcionalmente diferenciadas. Se seleccionaron 108 ROIs (54 izquierdas y 54 derechas) y se crearon máscaras binarizadas de cada una con el programa WFU Pickatlas (<http://fmri.wfubmc.edu/software/pickatlas>; Maldjian et al., 2003) implementado en MATLAB. Estas máscaras se usaron como ROIs en las series temporales de imágenes de la IRMf en reposo, de donde se extrajeron las señales BOLD promedio de los vóxeles contenidos en ellas. Luego, a partir de estas 108 señales medias obtenidas, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson en cada momento estudiado, obteniéndose así las matrices de correlación (ver Sección

6.3.1.2), siendo la diagonal el eje de simetría y con 5778 pares de correlaciones repetidos simétricamente.

Para poder comparar la CF de los distintos momentos estudiados, en una primera instancia se organizaron los 5778 pares de cada matriz de forma ascendente y se analizó la distribución de dichos valores para cada momento. Luego se dividieron los 5778 pares en conexiones interhemisféricas (2916 pares de ROIs izquierdas-derechas o derechas-izquierdas) e intrahemisféricas (1431 pares de ROIs derechas-derechas y 1431 izquierdas-izquierdas) para estudiar el cambio producido en la CF en cada hemisferio luego de la cirugía. Cabe aclarar que este ordenamiento tiene como objetivo evaluar los valores generales de correlación en todo el cerebro sin importar la ubicación anatómica de cada ROI.

Para saber si las diferencias observadas entre los 4 momentos estudiados eran producto del azar, se realizaron una serie de permutaciones de los datos y se compararon las distribuciones desordenadas obtenidas con las distribuciones de los datos originales. El método consistió en tomar las 4 matrices de correlación de los distintos momentos adquiridos y permutar 10000 veces los pares de ROIs entre ellas al azar, generando una nueva matriz de correlación por cada permutación. Es importante aclarar que los pares de ROIs fueron respetados; es decir que cada elemento de la matriz permutada que se generaba correspondía a ese mismo elemento de alguna de las otras 4 matrices. Una vez obtenidas las 10000 matrices permutadas, se ordenaron de manera ascendente los 5778 pares de correlaciones y se compararon con la distribución obtenida con los datos reales adquiridos.

Finalmente, se estudió el cambio en el tiempo de la CF de las ROIs anatómicas conocidas por participar en tareas motoras (precentral, postcentral, AMS, paracentral y cerebelo) con el resto de las ROIs anatómicas y funcionales analizadas. Se diseñó una matriz por cada ROI que representa la CF de esa ROI específica con las 107 ROIs restantes en los cuatro momentos estudiados, cuyas dimensiones son de 8x108. La matriz se dividió en dos mitades, donde la mitad superior representa la CF de la ROI izquierda con las demás y la mitad inferior la de la ROI derecha. A su vez, cada mitad consiste de 4 filas que corresponden a los 4 momentos estudiados, Pre-Cx, 3, 12 y 24 M, respectivamente. Estas matrices se binarizaron con un umbral de $r > 0.7$, de tal forma que pudieran observarse las correlaciones más fuertes.

6.4.2 Análisis de Imágenes estructurales

6.4.2.1 Imágenes anatómicas convencionales

Las imágenes anatómicas convencionales fueron inspeccionadas tridimensionalmente y corte a corte con el programa MIPAV (Medical Image Processing Analysis and Visualization, Center for Information Technology (CIT), National Institutes of Health (NIH)) de manera cualitativa para conocer y comparar las regiones de sustancia gris y blanca cerebrales antes y después de la cirugía.

6.4.2.2 IRM_d

Tractografía determinística

Con el objetivo de reconstruir y analizar los tractos de sustancia blanca subyacentes a la corteza cerebral involucrada en las tareas motoras de manos y pies, se utilizaron las áreas de activación cortical obtenidas a partir del IRM_f con tareas como semillas en las imágenes procesadas de DTI en los 4 momentos estudiados. El programa utilizado para visualizar y reconstruir los tractos fue el TrackVis (<http://trackvis.org>), de acceso libre. De esta manera se analizaron los tractos que

participan en la transmisión de la información motora, tanto los ascendentes como los descendentes, dado que no es posible con esta técnica diferenciar el sentido en el que se transmite la información, sino sólo su dirección. Los tractos reconstruidos se identificaron utilizando un atlas de sustancia blanca (Mori et al., 2005) y se obtuvo el valor medio de FA y la cantidad de *streamlines* de los mismos en los distintos momentos estudiados.

Los análisis se realizaron en el espacio nativo del paciente, como se mencionó en la sección 6.3.2.2. Las activaciones utilizadas para la CF a partir de semillas (sección 6.4.1.2) se llevaron al espacio de IRM_d mediante una transformación lineal para poder reconstruir los tractos motores teniendo en cada momento estudiado las mismas regiones anatómicas involucradas y haciéndolos de esta manera comparativos.

Tractografía probabilística - Conectividad Estructural

El análisis de la conectividad estructural (CE), al igual que el de la CF, se llevó a cabo entre las 108 ROIs AAL (ver sección 6.4.1.2). El método utilizado fue el probabilístico, a partir del cual se obtuvieron las matrices de CE entre dichas ROIs. Los elementos de estas matrices, cuyas filas y columnas corresponden a las ROIs analizadas, son la cantidad de *streamlines* que conectan cada par de regiones, donde la probabilidad de conexión es una estimación de la ubicación y el camino más probable entre un par de áreas (Behrens et al., 2007). La diagonal de estas matrices representa las conexiones dentro de la misma ROI, las “auto-conexiones”.

Se estudió la distribución hemisférica de las conexiones estructurales tomando la cantidad de *streamlines* de las 54 ROIs izquierdas y de las 54 ROIs derechas por separado, y ordenándolas de forma ascendente para cada matriz. De esta manera pudieron analizarse los cambios en las distribuciones de las conexiones izquierdas y derechas hacia el resto del cerebro en cada momento estudiado. Con el mismo método, se dividieron las conexiones en aquellas que corresponden al mismo hemisferio (intrahemisféricas) y las que cruzan al otro hemisferio (interhemisféricas), para analizar si los cambios estructurales se dan principalmente en el hemisferio sano o si existe alguna reorganización en el hemisferio seccionado. Las auto-conexiones no fueron tenidas en cuenta en el análisis de las distribuciones.

Se llevó a cabo también el análisis de la CE de las ROIs motoras (precentral, postcentral, AMS, paracentral y cerebelo) con el resto de las ROIs anatómicas, de la misma manera que se analizó para la CF. De este modo, se diseñó una matriz por cada ROI que representa la CE de esa ROI específica con las demás ROIs en cada uno de los cuatro momentos estudiados. Estas matrices se representaron con una LUT con la cual los valores de cantidad de *streamlines* por encima de 100 se visualizan con el mismo color. La umbralización en la tractografía probabilística permanece como un problema estadístico sin resolver (Morris et al., 2008; Khalsa et al., 2014). El valor de 100 fue elegido en este caso arbitrariamente a partir del histograma de distribución de la conectividad, donde ese valor resulta un valor medio aproximado del rango de valores más frecuentes de CE entre todos los pares de regiones.

Finalmente, para visualizar anatómicamente los resultados obtenidos de los análisis anteriores, se realizó el tractograma (es decir, la representación tridimensional morfológica de la estimación de *streamlines* calculadas en la matriz de CE) correspondiente a las ROIs motoras analizadas previamente. Se utilizó el visualizador de imágenes (mrview) del MRtrix3.

6.4.3 Conectomas

Para estudiar y comparar la organización Pre-Cx y reorganización Post-Cx, tanto funcional como estructural, se realizó una representación gráfica de la CF y CE en un cerebro estándar. Con las coordenadas espaciales del centro de masa de cada una de las 108 ROIs se localizaron los denominados “nodos” dentro del cerebro estándar, mientras que las líneas que unen los nodos representan la conectividad entre ellos. Esta representación puede ser binaria (existe conexión o no), umbralizada con un valor seleccionado, direccionalizada, etc.

El conectoma funcional se representó con el programa de visualización BrainNet Viewer (<https://www.nitrc.org/projects/bnv>) implementado en MATLAB, seleccionando las conexiones de todo el cerebro con $r > 0.7$. Para el conectoma estructural se utilizó nuevamente el mrview, y se seleccionaron las conexiones de los nodos correspondientes a las ROIs motoras con el resto del cerebro, con una LUT que representa la dirección que siguen las fibras nerviosas.

7 Resultados

7.1 Resultados Clínicos

Al momento previo a la cirugía (Pre-Cx) el paciente tenía una hemiparesia facio braquio crural izquierda. Presentaba entre 150 y 200 crisis diarias atónicas y tónico-clónicas del hemisferio izquierdo, con generalización secundaria y sin desconexión. Se encontraba medicado con Lacosamida (200mg/día), Lorazepam (1mg cada 4 horas) y Ácido Valproico (875 mg/día).

En el momento post-quirúrgico inmediato presentó una hemiplejía izquierda que se prolongó 4 semanas luego de la cirugía.

Dentro de los 3 meses (3M) posteriores a la cirugía comenzó a dar pasos con apoyo aunque persistía una hemiparesia izquierda con franco predominio distal, agravada a nivel de miembro superior. No registraba crisis epilépticas.

Durante el año posterior (12M) a la cirugía comenzó el primer año de escuela integradora, y asistía a clases de cerámica, carpintería y tenis. Presentaba una discapacidad intelectual leve. Usaba férula de mano y guante para facilitar la rehabilitación motora de miembro superior. El EEG realizado en esta evaluación mostró desorganización del ritmo de base pero no se observaron descargas focales ni paroxismos, lo cual reflejó la ausencia de crisis. El paciente continuaba con medicación antiepiléptica, kinesiología y terapia ocupacional.

El paciente permanecía libre de crisis dos años (24M) después de la cirugía. Se redujeron las dosis farmacológicas, lo que mejoró su nivel atencional. Presentaba un rendimiento académico acorde en matemáticas y superior en lectoescritura. Continuaba con kinesiología y terapia ocupacional. En lo que respecta a la movilidad de miembros superiores, se encontraban conservados los rangos articulares pasivos (tras la aplicación de una fuerza externa). La movilidad activa en hombro, codo, antebrazo, muñeca y dedos era restringida, mejorando de proximal a distal. Con respecto a miembros inferiores, caminaba por su cuenta. Presentaba adecuado control motor selectivo proximal (caderas, rodilla y tobillo) y trastornos de la marcha relacionados al déficit de control motor selectivo distal. Es decir, a los 24M persistía una hemiparesia braquio-crural izquierda con mejoras proximales a distales progresivas en el tiempo, siendo las mismas más importantes a nivel del miembro inferior.

7.2 Resultados Quirúrgicos

En la IRM Pre-Cx se observa la corteza hemisférica derecha intacta, mientras que en el estudio Post-Cx se observa la hemisferotomía realizada, con mínima resección de parénquima (Fig. 7.1). En ambas imágenes se observa la resección parcial de parénquima para acceder a la callosotomía realizada previamente. Se evidencia la sección parcial de las áreas corticales motoras derechas en el estudio Post-Cx. También puede observarse el desplazamiento leve de la línea media hacia la derecha producto de la pérdida relativa de volumen cerebral del hemisferio derecho (Fig. 7.1).

Desde el punto de vista de las fibras comisurales, encargadas de las conexiones entre el hemisferio enfermo y el sano, el análisis cualitativo de las imágenes anatómicas muestra, por un lado, la callosotomía realizada y algunas fibras pertenecientes al cuerpo calloso que siguen

presentes (Fig. 7.2). Por otro lado, pueden observarse en el estadio Post-Cx fibras pertenecientes a la comisura blanca anterior y posterior, como así también las fibras intertalámicas y la comisura habenular (Fig.7.3).

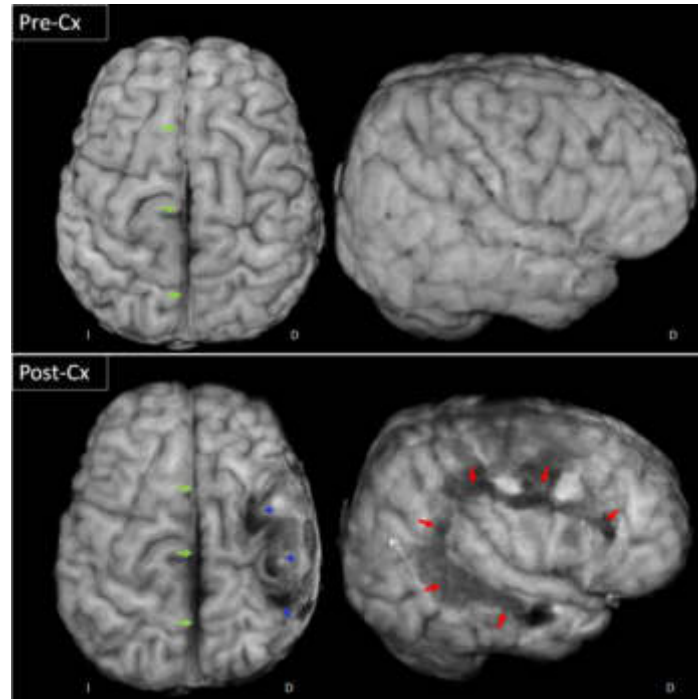


Fig. 7.1. Reconstrucción volumétrica en vistas axial y sagital de una IRM potenciada en T1, adquirida Pre-Cx y Post-Cx. En el estudio Post-Cx se observa la resección parcial de parénquima para acceder a la desconexión interhemisférica (flechas rojas), como así también la resección parcial de las áreas corticales motoras y sensitivas derechas (flechas azules). También puede observarse un desplazamiento leve de la línea media hacia la derecha (flechas verdes).

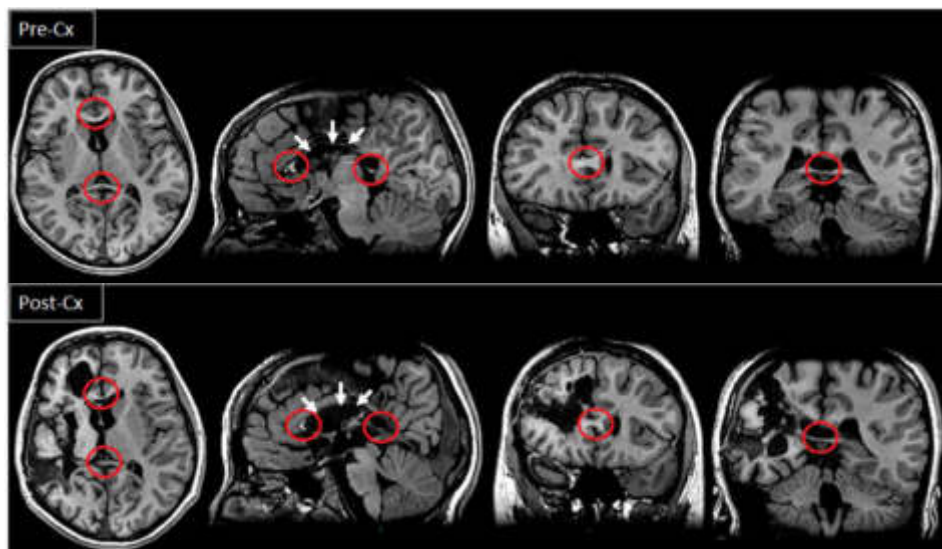


Fig. 7.2. Callosotomía. Imágenes T1 Pre-Cx y Post-Cx en los tres planos. Se observa la resección del cuerpo calloso (flechas) y algunas fibras remanentes del mismo (círculo).

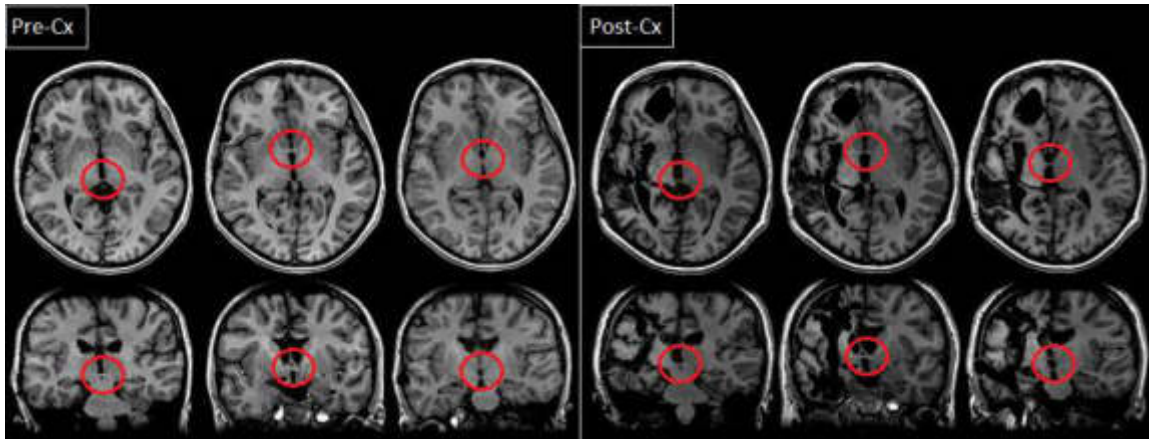


Fig. 7.3. Fibras comisurales. Imágenes T1 Pre-Cx y Post-Cx en planos axiales y coronales. Dentro de los círculos pueden observarse algunas fibras comisurales remanentes.

7.3 IRMf

7.3.1 IRMf con tareas

7.3.1.1 Motor Manos

El paciente mostró activación en corteza motora y sensitiva contralateral al movimiento de la mano sana antes y después de la cirugía. Se encontraron áreas de activación estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en el hemisferio izquierdo sano, correspondientes a área motora primaria (giro precentral), área sensitiva (giro postcentral) y área motora suplementaria (AMS); como así también en hemicerebelo derecho (Fig. 7.4)

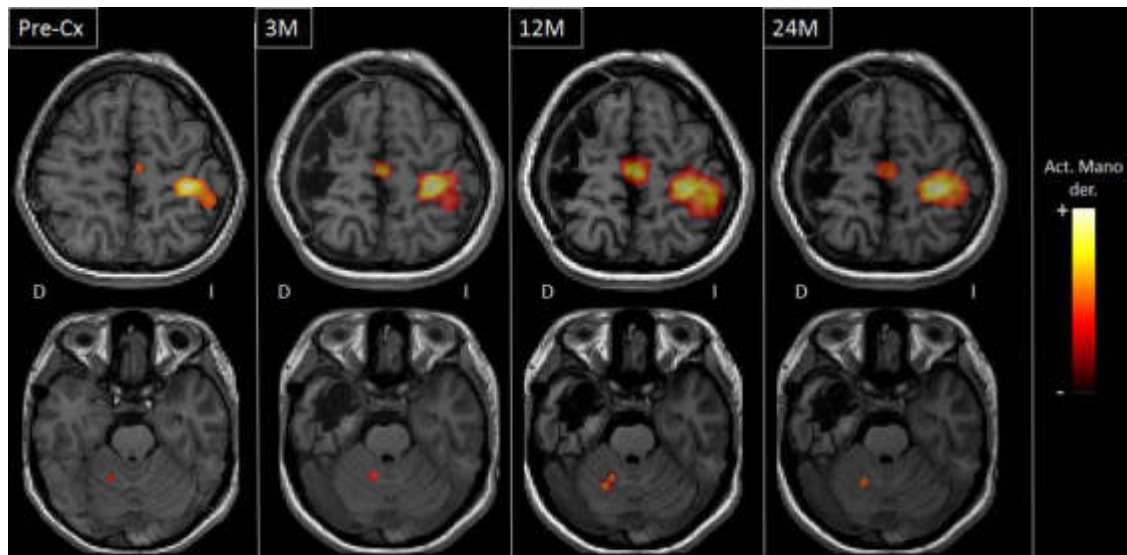


Fig. 7.4. Activaciones IRMf motoras de mano derecha (sana) en los distintos momentos estudiados. Se observa activación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en regiones precentral, postcentral y motora suplementaria izquierdas, así como también en hemisferio cerebeloso ipsilateral.

Se obtuvo también activación en corteza motora y sensitiva contralateral y en hemiserebello ipsilateral al movimiento de la mano izquierda ($p < 0.001$) antes de la cirugía (Fig. 7.5 Pre-Cx). A los 3M se observó activación únicamente a nivel del hemisferio cerebeloso izquierdo ($p < 0.001$), consistente con la clínica del paciente que presentaba una grave paresia a nivel del miembro superior. En las sucesivas exploraciones (12 y 24M) se observó activación en áreas corticales motoras ipsilaterales al movimiento de la mano parética ($p < 0.001$), principalmente en área precentral y motora suplementaria izquierdas, concordantes con la progresiva recuperación motora del miembro superior izquierdo presentada por el paciente. Se destaca también un aumento de activación en áreas cerebelosas bilaterales a los 12M y 24M posteriores a la cirugía (Fig. 7.5).

En resumen, se observa una reorganización postquirúrgica de la corteza motora hacia el hemisferio sano y el cerebello a partir de los 12M concordante con la recuperación motora del miembro parético.

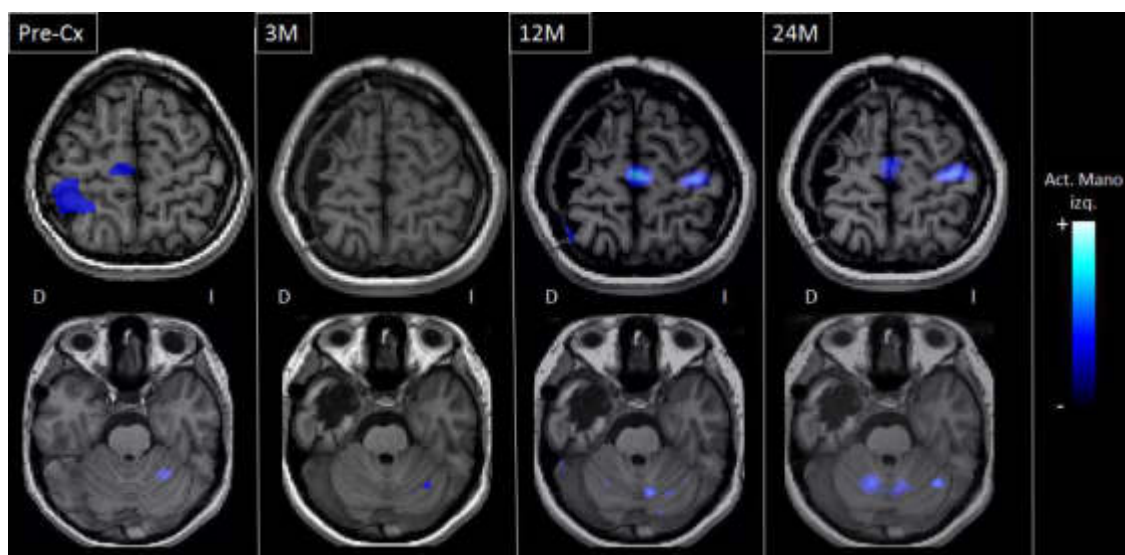


Fig. 7.5. Activaciones IRMf motoras de mano izquierda (parética) en los distintos momentos estudiados. En Pre-Cx se observa activación contralateral de las regiones precentral, postprecentral y motora suplementaria derechas, así como también en cerebello izquierdo ($p < 0.001$). A los 3M se observa activación en cerebello izquierdo pero no en otras regiones corticales. A los 12M y 24M se observa activación ipsilateral al movimiento en área precentral y motora suplementaria.

7.3.1.2 Motor Pies

Las activaciones motoras de pies en los momentos Pre-Cx y 3M fueron descartadas debido al gran movimiento de cabeza que presentaron durante el realineado (Ver Sección 7.3.2.1).

Las activaciones motoras de pie a los 12M y 24M muestran resultados similares a los obtenidos para el caso de las tareas motoras de mano (activación de corteza motora ipsilateral al movimiento), por lo que los resultados no se muestran. El miembro inferior parético mostró activación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en regiones de la corteza motora ipsilateral, específicamente en áreas paracentrales y motora suplementaria izquierdas, y en áreas cerebelosas bilaterales, concordantes con la importante recuperación motora. Asimismo, el miembro inferior derecho sano muestra activaciones en corteza motora contralateral (áreas paracentrales y motora suplementaria izquierdas) y en hemiserebello ipsilateral antes y después de la cirugía.

Nuevamente se observa una reorganización motora hacia el hemisferio sano y el cerebelo, pero en el caso del pie, al no contar con los datos Pre-Cx, no es posible saber si dicha reorganización fue previa o posterior a la cirugía.

7.3.2 IRMfr – Conectividad Funcional

7.3.2.1 Voxel-wise

En los datos Pre-Cx, cada semilla motora+sensitiva correlacionó principalmente con regiones ipsilaterales (involucradas mayormente en tareas motoras), las semillas en AMS correlacionaron con áreas motoras, mientras que las semillas en cerebelo correlacionaron con áreas bilaterales (Fig. 7.6 paneles A). En todos los datos Post-Cx obtenidos se obtuvo un aumento generalizado en la CF de las semillas motora+sensitiva izquierda, AMS y cerebelo con el resto del hemisferio sano; mientras que el área motora+sensitiva derecha no mostró CF con ninguna otra región (Fig. 7.6 paneles B). Estos resultados comienzan a observarse desde los 3 meses posteriores a la cirugía, haciéndose más evidentes a los 24M, como se muestra en la Fig. 7.6 paneles B.

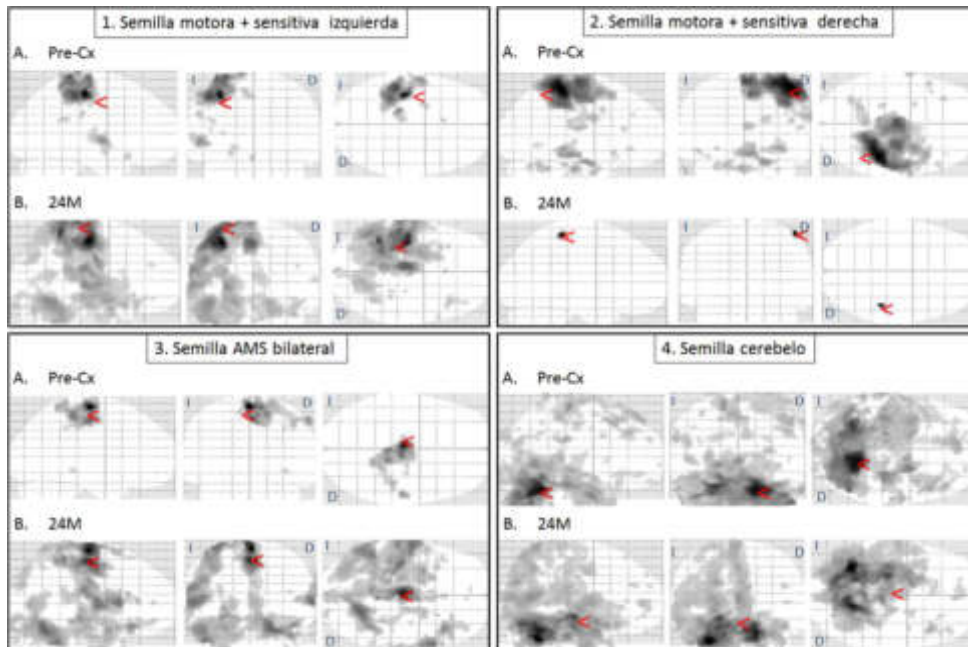


Fig. 7.6. CF del cerebro a partir de semillas (voxel wise) con umbral de correlación $r > 0.7$. Se muestra la CF durante IRMfr de las semillas motora+sensitiva izquierda (panel 1), motora+sensitiva derecha (panel 2), AMS bilateral (panel 3) y cerebelo bilateral (panel 4), con el resto del cerebro durante el estadio Pre-Cx (paneles A) y 24M (paneles B). Puede observarse gran aumento de la CF en hemisferio sano y cerebelo.

7.3.2.2 ROI-wise

Se estudió la CF durante el estado de reposo entre 108 regiones de interés (ROIs) del atlas AAL antes y después de la hemisferotomía. Se obtuvieron las matrices de correlación simétricas de las 108 regiones, donde cada fila y cada columna representan una de estas regiones y cada elemento indica la correlación de Pearson que existe entre un par de regiones dado. Los valores de cada matriz se encuentran entre -1 y 1 y la diagonal representa la autocorrelación, tomando siempre el valor 1 (ver Sección 7.3.1.2).

Comparativamente al estudio Pre-Cx, se observó en una primera instancia una caída generalizada de los valores de correlación a los 3M, con una recuperación a los 12M y un aumento importante a los 24M, siendo éste más relevante a nivel de las regiones intrahemisféricas izquierdas (primer cuadrante de las matrices de CF, Fig. 7.7), aunque puede observarse también en las conexiones cruzadas interhemisféricas (segundo y tercer cuadrante de las matrices de CF, Fig. 7.7).

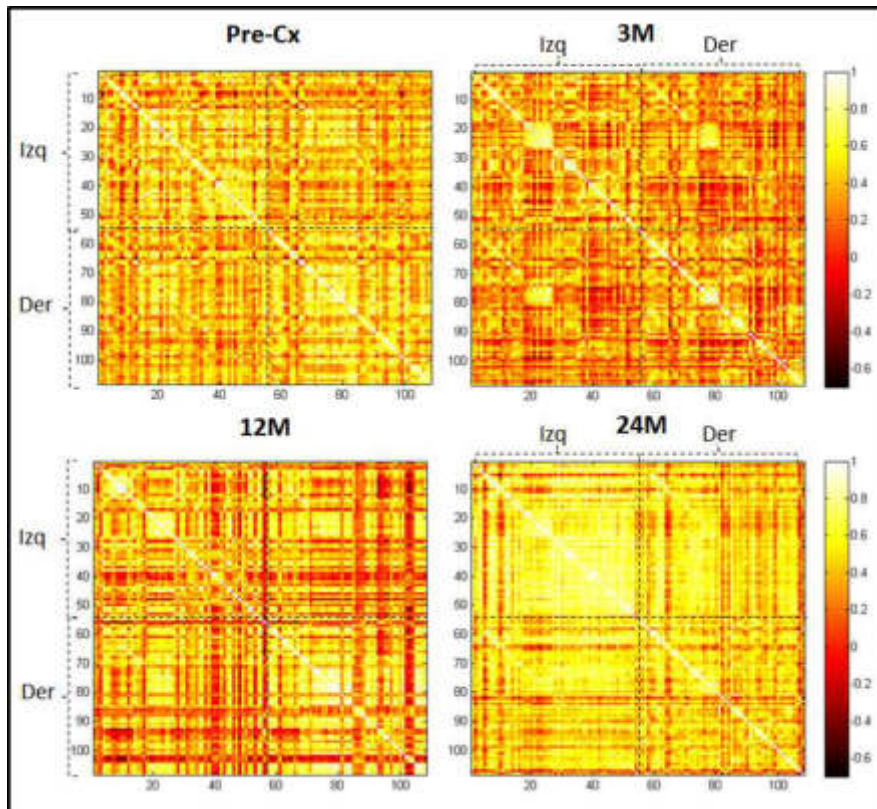


Fig. 7.7. Representación gráfica en escala de colores de las correlaciones de Pearson entre las 108 regiones AAL durante el IRMfr Pre-Cx, a los 3M, a los 12M y a los 24M. Las matrices se subdividieron en 4 cuadrantes, de acuerdo al orden de las 108 ROIs, donde los superiores corresponden al primer y segundo cuadrantes y los inferiores al tercero y cuarto, ordenados de izquierda a derecha. El primer y cuarto cuadrantes, entonces, corresponden a las correlaciones intrahemisféricas; es decir, izquierdas-izquierdas y derechas-derechas, respectivamente. El segundo y el tercer cuadrantes corresponden a las correlaciones cruzadas interhemisféricas; es decir, las izquierdas-derechas y derechas-izquierdas, respectivamente

Para poder comparar los datos de las cuatro evaluaciones realizadas se organizaron los valores de todos los pares de ROIs de la matriz de correlación (5778 pares) de forma ascendente y se analizó la distribución de dichos valores para los 4 momentos estudiados. Los resultados se muestran en la Fig. 7.8 A, donde se pone de manifiesto la disminución general de la conectividad a los 3M, con cierta recuperación a los 12 M y un aumento a los 24M, que supera incluso la conectividad Pre-Cx.

La Fig. 7.8 B muestra los resultados obtenidos de los datos adquiridos (Fig. 7.8 A) junto con los obtenidos de las 10000 permutaciones que se hicieron de los mismos (ver Sección 7.4.1.2). Al comparar los resultados de estas distribuciones se observó que son notoriamente distintos, con valores de conectividad mayor en los datos adquiridos, lo que indicaría que los resultados mostrados no son producto del azar (Fig. 7.8 B).

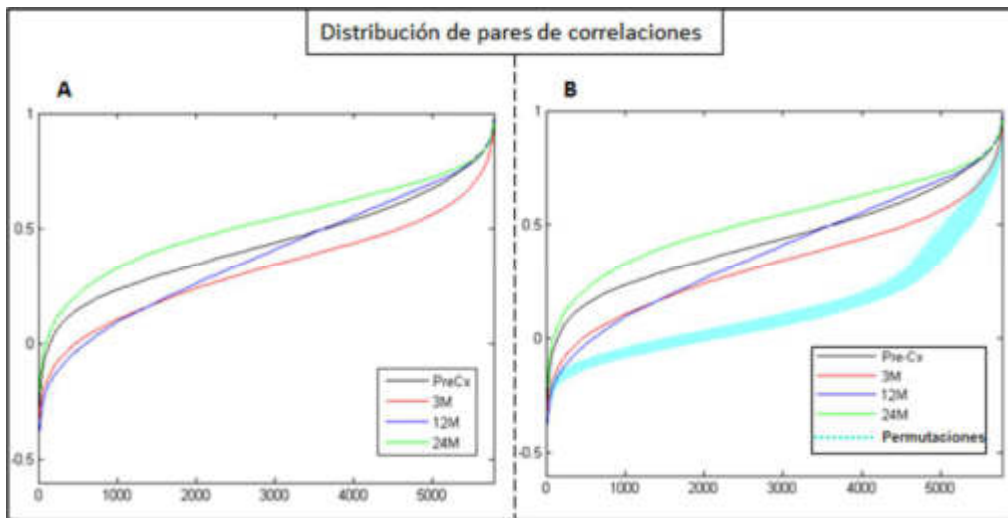


Fig. 7.8. Distribución de los valores de correlaciones de Pearson entre los 5778 pares de ROIs. A) Se observa una caída generalizada de la conectividad a los 3M (rojo) respecto del Pre-Cx (negro), una recuperación relativa de la misma los 12 M (azul) y un aumento general a los 24M (verde). B) Curvas de distribución de correlaciones de 10000 permutaciones (cian) comparadas con los datos adquiridos mostrados en A.

Por otro lado, y dada la relevancia de la hemisferotomía en la desconexión de los hemisferios cerebrales, se analizaron las contribuciones de cada hemisferio al resultado general ya descrito; para lo cual se dividieron las 108 regiones estudiadas en 54 regiones izquierdas y 54 derechas, focalizando luego en la conectividad entre áreas interhemisféricas e intrahemisféricas en los momentos previos y posteriores a la hemisferotomía. En ambos casos se observó una caída de la conectividad a los 3M, con una recuperación parcial a los 12M. Las diferencias más importantes se dieron a los 24M, con un gran aumento por encima de los valores Pre-Cx de la conectividad intrahemisférica izquierda (Fig. 7.9 A) y, en menor medida, de la interhemisférica (Fig. 7.9 C); mientras que la conectividad intrahemisférica derecha sólo recuperó los valores Pre-Cx (Fig. 7.9 B).

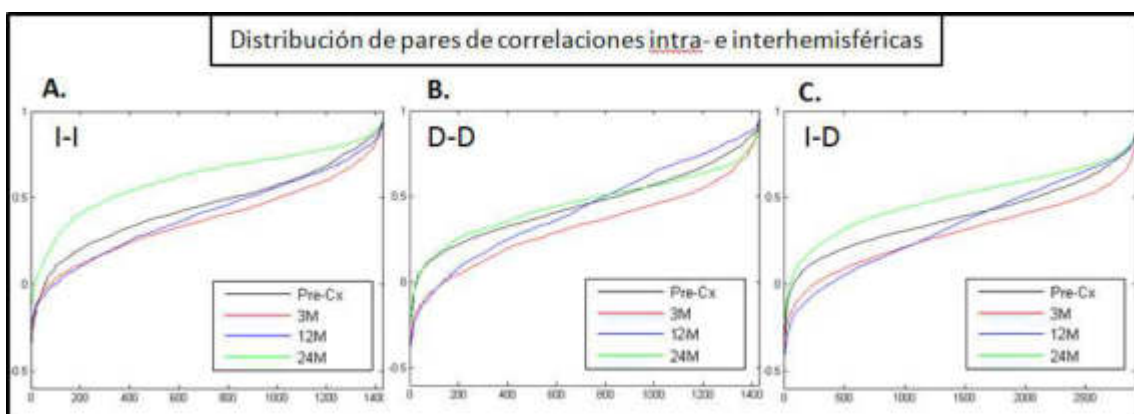


Fig. 7.9. Distribución de los valores de correlaciones de Pearson entre los 1431 pares de regiones intrahemisféricas (A y B) y los 2916 pares interhemisféricos (C).

Finalmente, se focalizó en la CF de las ROIs involucradas en tareas motoras (regiones precentral, postcentral, motora suplementaria, paracentral y cerebelo) con las demás ROIs del cerebro para ver su comportamiento en los distintos momentos estudiados. Los resultados se muestran en la Fig. 7.10, donde cada matriz representa la CF de la ROI especificada con las 107 ROIs restantes

(columnas) en los cuatro momentos estudiados (filas). A su vez cada matriz está subdividida en dos mitades: las correlaciones entre la ROI izquierda y las restantes 107 (división superior) y las correlaciones con esa ROI derecha (división inferior).

Las ROIs precentral, postcentral, AMS y paracentral izquierdas mostraron una distribución de la CF bilateral en Pre-Cx (primera fila de las matrices A-D, respectivamente, Fig. 7.10), que se vio disminuida a los 3M y 12M (segunda y tercera fila, Fig. 7.10 A-D), especialmente en las conexiones cruzadas. A los 24M (cuarta fila, Fig. 7.10 A-D) se observó un importante aumento en la CF de estas áreas, mayor aún en regiones ipsilaterales. Las áreas pre y postcentral derechas, en cambio, mostraron mayor CF ipsilateral en Pre-Cx (quinta fila, Fig. 7.10 A y B, respectivamente) y disminuyeron en los estadios post-quirúrgicos; mientras que el AMS derecha presentó mayor CF ipsilateral Pre-Cx (quinta fila, Fig. 7.10 C), un descenso en 3M y un gran aumento bilateral a partir de 12M. El área paracentral derecha muestra CF ipsilateral muy localizada Pre-Cx (quinta fila, Fig. 7.10 D), mientras que a los 3M no se observan cambios significativos y es partir de 12M que empieza a haber mayor conectividad principalmente ipsilateral. En el cerebelo, en contraposición con el resto de las áreas, la CF fue aumentando bilateral y progresivamente desde el Pre-Cx (quinta fila, Fig. 7.10 E) hasta 24M, siendo más importante a nivel de las interacciones hemisféricas izquierdas.

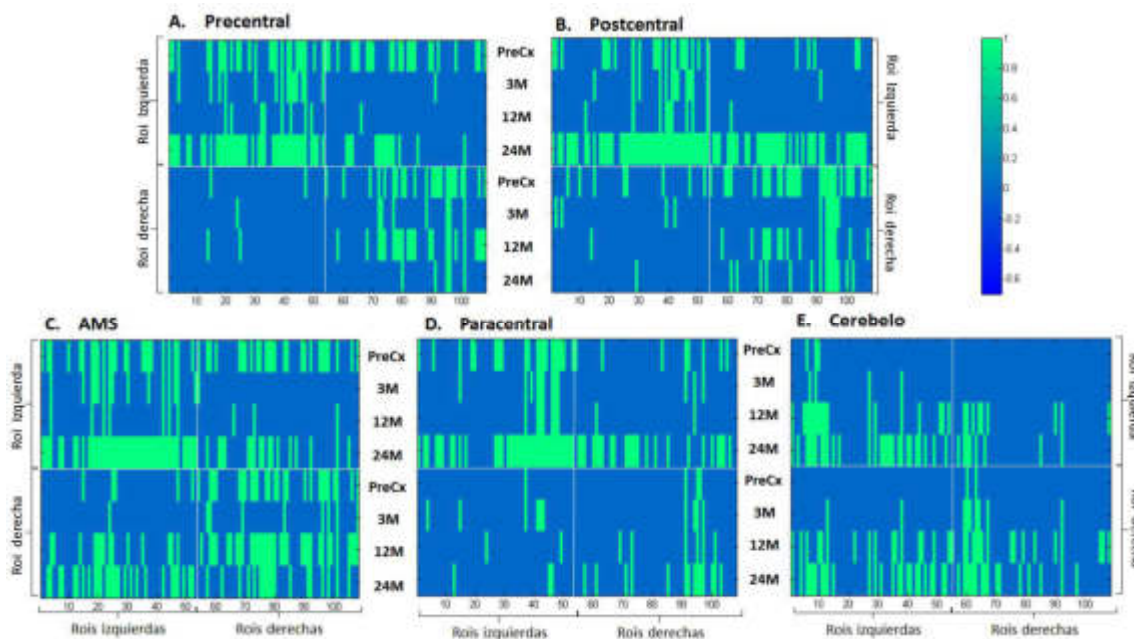


Fig. 7.10. Matrices binarias de correlación de las regiones precentral (A), postcentral (B), AMS (C), paracentral (D) y cerebelo (E) con las 108 ROIs analizadas (umbral $r > 0.7$). Las mitades superior e inferior de las matrices corresponden a correlaciones de las regiones A, B, C, D y E izquierdas y derechas, respectivamente. Dentro de cada una de estas mitades, cada fila representa la distribución de CF en uno de los 4 momentos estudiados. Las mitades izquierdas y derechas de cada matriz corresponden a las ROIs izquierdas y derechas de todo el cerebro, respectivamente.

7.4 IRMd

7.4.1 Tractografía

La tractografía se llevó a cabo a partir de semillas obtenidas de las activaciones corticales resultantes del análisis de IRMf con tareas motoras (ver Sección 7.4.2.2), por lo que las fibras reconstruidas pertenecen a una sumatoria de tractos ascendentes y descendentes, entre los que se incluyen el corticoespinal, el corticoreticuloespinal y las vías corticopontocerebelosas, entre otras. Pueden apreciarse dichas fibras en los momentos Pre-Cx y Post-Cx en un mapa direccional (Fig. 7.11), donde los colores representan la dirección de las fibras nerviosas voxel a voxel. Comparativamente con el Pre-Cx, puede observarse en el Post-Cx la escisión de las fibras motoras en dirección cráneo-caudal lo que interrumpe la vía desde y hacia la corteza motora y sensitiva derecha. lo que interrumpe la vía desde y hacia la corteza motora y sensitiva derecha.

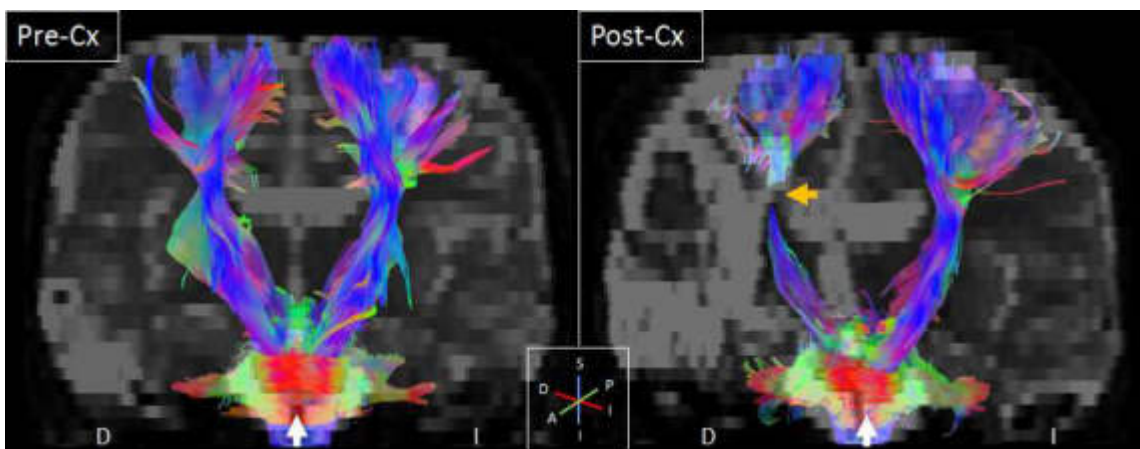


Fig.7.11. Tractografía direccional de fibras motoras Pre-Cx y Post-Cx. Se muestran las fibras nerviosas en dirección cráneo-caudal (azules), derecha-izquierda (rojas) y antero-posterior (verdes). En el estudio Post-Cx se observa la interrupción de las fibras que conectan la corteza motora y sensitiva derechas con el resto de la vía motora (flecha amarilla). También pueden notarse las fibras conectando ambos hemisferios cerebelosos entre sí y con el resto del cerebro (flechas blancas).

La Fig. 7.12 muestra la tractografía de las vías nerviosas motoras izquierdas en escala de valores de fracción de anisotropía (FA) en los distintos estadios analizados. Se observan vías motoras en el hemisferio derecho (flechas amarillas) porque se utilizaron semillas en ambos hemisferios, mostrando las vías nerviosas motoras que conectan con el cerebelo y con la médula espinal, entre otras. Las mismas aparecen seccionadas en los tres estadios Post-Cx (flechas amarillas, Fig. 7.12 B-D). Cualitativamente puede observarse en las vías motoras del hemisferio izquierdo contralesional un desplazamiento progresivo hacia valores de FA más altos y un aumento en la cantidad de *streamlines* que representan esa vías en los estadios Post-Cx con respecto al Pre-Cx (Fig. 7.12 A-D, flechas celestes). Sin embargo, lo opuesto se percibe en las vías motoras derechas seccionadas, notándose una disminución del número de *streamlines* y una caída de FA. De la misma manera, el análisis cuantitativo de estas vías motoras también resultó en un aumento de la cantidad de *streamlines* (Fig. 7.12 E) y del valor medio de FA (Fig. 7.12 F), incluso teniendo en cuenta la degeneración de la porción derecha de las mismas, siendo más relevantes las diferencias entre el Pre-Cx y 3M, y alcanzando cierta estabilidad después de los 12M.

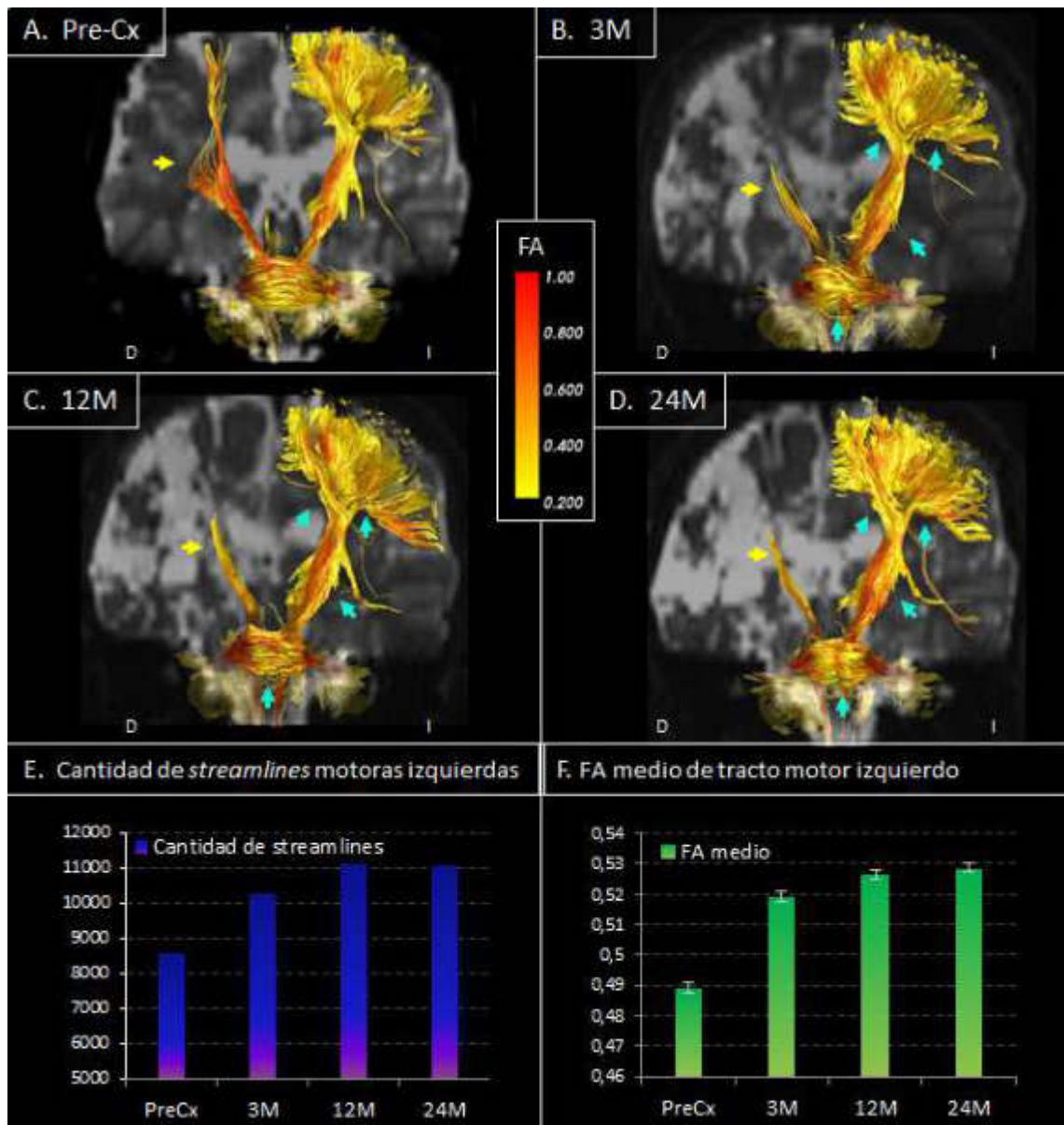


Fig. 7.12. Vías nerviosas motoras izquierdas en los distintos momentos estudiados (paneles A-D) con escala de colores representando los valores de FA. En el Pre-Cx se observan vías nerviosas en el hemisferio derecho provenientes de las vías nerviosas motoras que conectan con el cerebelo y con la médula espinal (A, flecha amarilla), que se encuentran seccionadas luego de la cirugía mostrando pérdida de volumen y caída relativa de FA (B-D, flechas amarillas). Puede apreciarse un aumento Post-Cx cualitativo progresivo de la cantidad de streamlines y de los valores de FA que componen las vías motoras izquierdas (B-D, flechas celestes). Los paneles E y F muestran cuantitativamente estos resultados.

7.4.2 Conectividad estructural

La CE mostró un descenso de las conexiones intrahemisféricas derechas y un aumento de las izquierdas y de las intra-cerebelosas (fibras intrínsecas) a partir de los 3M. Esto puede observarse en la Fig. 7.13, donde se estudió la CE entre las 108 ROIs del AAL antes y después de la

hemisferotomía. Se obtuvieron matrices simétricas donde cada fila y cada columna representa una de dichas regiones, y cada elemento representa la cantidad de *streamlines* que existe entre ese par de regiones. Cada elemento de la diagonal representa la cantidad de conexiones que se encuentran dentro del volumen de la propia ROI, que puede pensarse como “auto-conexión”, y que es el valor más alto de *streamlines* que hay dentro de la ROI.

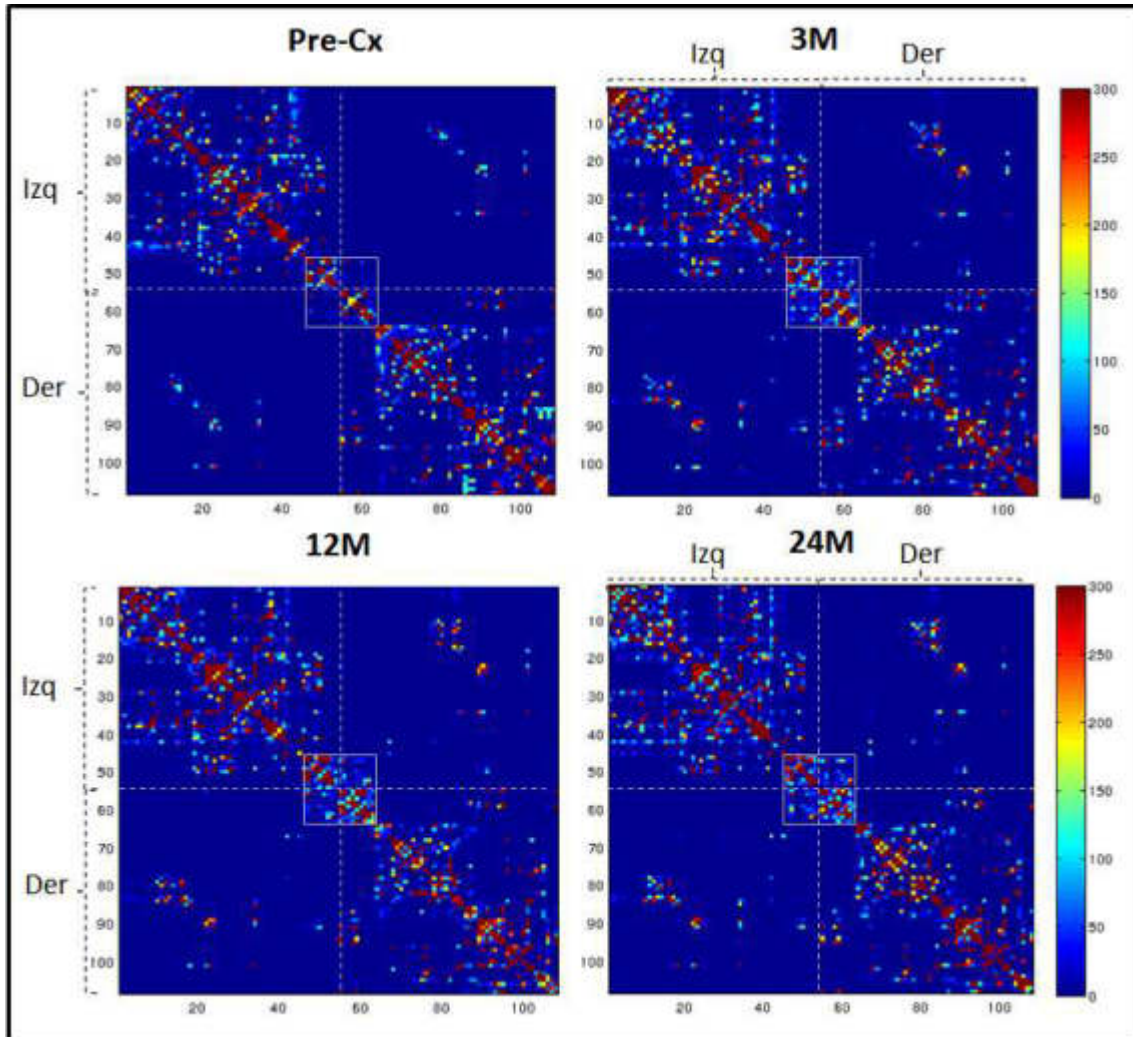


Fig. 7.13. CE entre las 108 ROIs AAL en el Pre-Cx, a los 3M, a los 12M y a los 24M. Las matrices se subdividieron en 4 cuadrantes, de acuerdo al orden de las 108 ROIs, donde los superiores corresponden al primer y segundo cuadrantes y los inferiores al tercero y cuarto, ordenados de izquierda a derecha. El primer y cuarto cuadrantes corresponden a las conexiones intrahemisféricas; es decir, izquierdas-izquierdas y derechas-derechas, respectivamente. El segundo y el tercer cuadrantes corresponden a las conexiones cruzadas interhemisféricas; es decir, las izquierdas-derechas y derechas-izquierdas, respectivamente. En el centro de las matrices se encuentra un cuadro que señala las conexiones intracerebelosas en cada momento estudiado.

Por otra parte, se comparó la distribución del total de conexiones (eferentes y aferentes) de cada ROI del hemisferio izquierdo y del hemisferio derecho hacia el resto de las ROIs parceladas del cerebro en los distintos momentos analizados (Fig. 7.14). De los gráficos se desprende que la cantidad de *streamlines* que conectan las ROIs izquierdas con el resto del cerebro tienden a aumentar luego de la cirugía (Fig. 7.14 A), mientras que las derechas muestran una tendencia a

mantenerse inalteradas o incluso a descender ligeramente (Fig. 7.14 B). Las “auto-conexiones” no fueron tenidas en cuenta en estos gráficos.

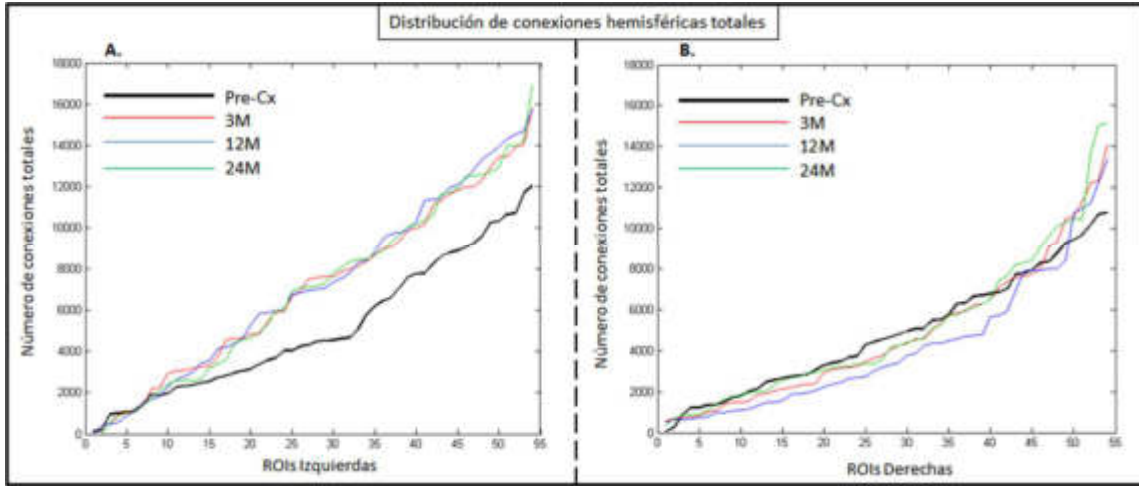


Fig. 7.14. Distribución de conexiones hemisféricas totales de cada ROI izquierda (A) y derecha (B) al resto de las ROIs analizadas durante cada momento estudiado.

Un análisis detallado de las conexiones intra e interhemisféricas arrojó similares resultados, mostrando que las conexiones intrahemisféricas izquierdas tienden a aumentar (Fig. 7.15 A) mientras que las derechas tienden a descender o mantenerse iguales (Fig. 7.15 A). Llamativamente las conexiones interhemisféricas también tienden a aumentar luego de la cirugía (Fig. 7.15 C).

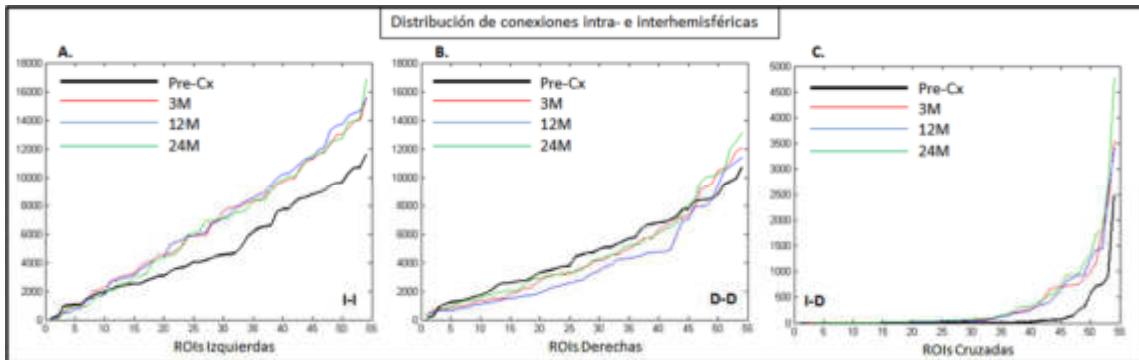


Fig. 7.15. Distribución de conexiones totales intra- e interhemisféricas (cruzadas) de cada ROI al resto de las ROIs analizadas durante cada momento estudiado.

La Fig. 7.16 muestra las matrices de distribución de la CE entre regiones motoras y el resto de las ROIs del cerebro. Cada matriz representa la CE de la ROI especificada con las demás ROIs estudiadas (columnas). A su vez, cada matriz está dividida en dos mitades, donde cada fila de la mitad superior representa la CE de la ROI izquierda en cada uno de los 4 momentos estudiados (Pre-Cx, 3M, 12M y 24M, respectivamente), y cada fila de la mitad inferior representa la CE de la ROI derecha en cada uno de los momentos estudiados. Se observa un aumento progresivo a partir de los 3M en la conectividad de las áreas motoras izquierdas con el resto de las ROIs izquierdas (Fig. 7.16 A-D, filas 1-4), acompañado por un descenso progresivo de la conectividad de las áreas derechas con el resto del cerebro (Fig. 7.16 A-D, filas 5-8). Llamativamente, ambos hemisferios cerebelosos muestran aumento progresivo de la conectividad, especialmente hacia ROIs izquierdas y entre regiones intra-cerebelosas (Fig. 7.16 E).

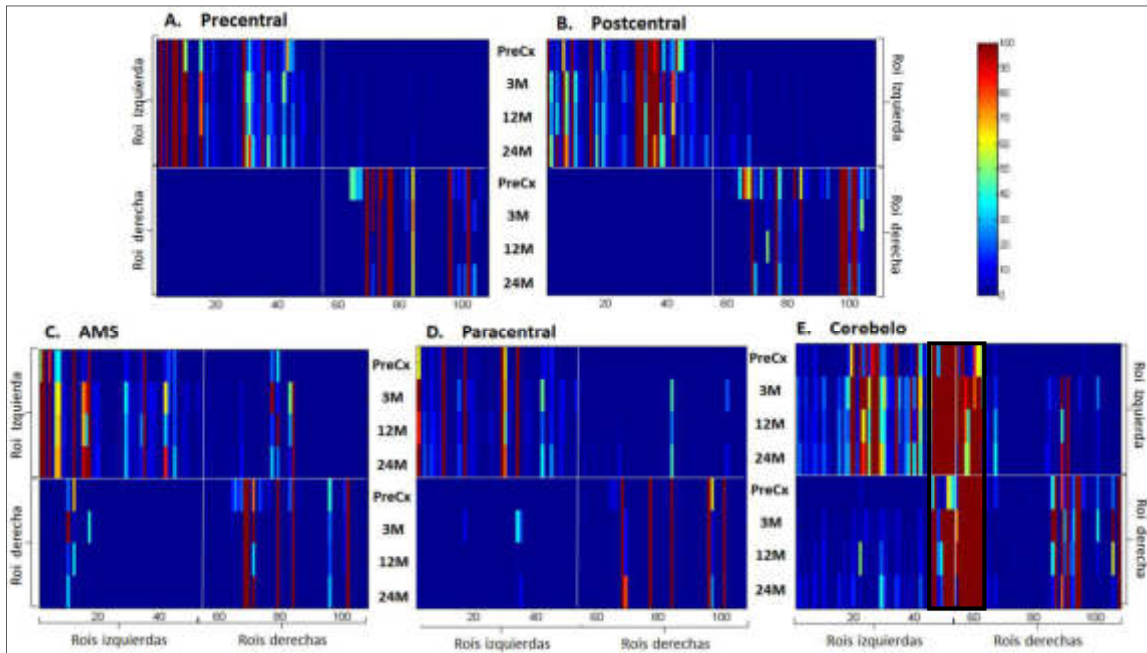


Fig. 7.16. Distribución de la CE entre regiones motoras (A-D) y cerebelo (E) con las 108 ROIs analizadas en el tiempo. Las primeras 4 filas de cada matriz corresponden al área izquierda en cada uno de los 4 momentos estudiados, respectivamente; mientras que las 4 últimas filas representan el área derecha durante cada uno de ellos. Las columnas representan el resto de las 108 ROIs, donde las primeras 54 son las izquierdas. El recuadro negro en (E) señala las regiones intra-cerebelosas.

Las Fig. 7.17 y 7.18 muestran la representación tridimensional (tractograma) de los resultados mostrados en la Fig. 7.16. En el panel superior de la Fig. 7.17 se observa el aumento en la cantidad de *streamlines* de las regiones motoras y del cerebelo del hemisferio izquierdo a los 24M con respecto al Pre-Cx; mientras que en el panel inferior se observa la disminución en la cantidad de *streamlines* de las mismas áreas del hemisferio derecho. La región paracentral, debido a su topografía medial en el cerebro, no llega a verse en la figura. La Fig. 7.18 muestra el importante aumento en la cantidad de *streamlines* intrínsecas del cerebelo y entre éste y las demás regiones del cerebro, en particular con regiones izquierdas. Las flechas amarillas en el panel inferior muestran el gran aumento de *streamlines* que decusan desde el hemiserebelo derecho hacia las áreas motoras contralaterales (Fig. 7.18).

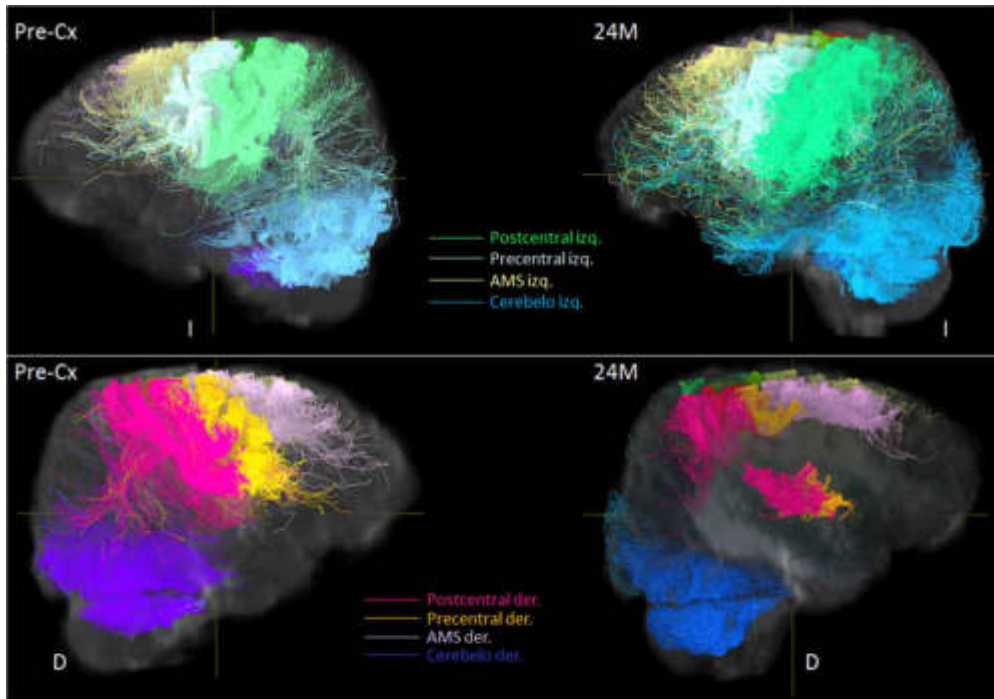


Fig. 7.17. Tractograma de regiones motoras y cerebelo antes (Pre-Cx) y después (24M) de la cirugía con el resto del cerebro. Panel superior: hemisferio izquierdo sano. Panel inferior: hemisferio derecho.

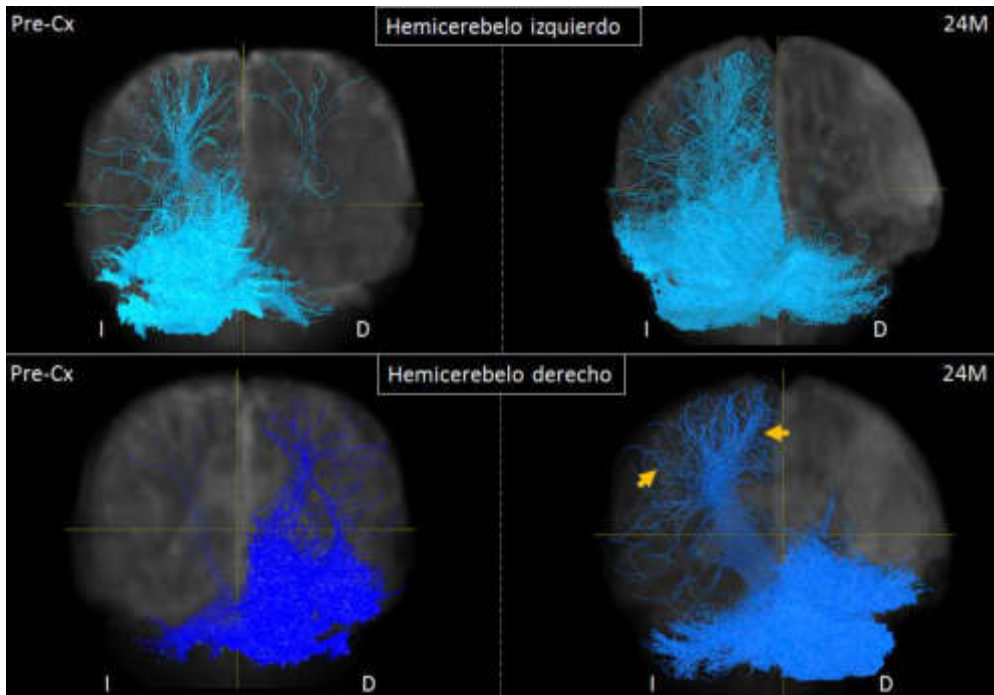


Fig. 7.18. Tractograma del cerebelo antes (Pre-Cx) y después (24M) de la cirugía con el resto del cerebro. Panel superior: hemicerebelo izquierdo. Panel inferior: hemicerebelo derecho. Pueden observarse streamlines que decusan desde el hemicerebelo derecho hacia las áreas motoras contralaterales (flechas amarillas).

7.5 Conectomas funcional y estructural

Los conectomas funcional (Fig. 7.19) y estructural (Fig. 7.20) muestran la reorganización cerebral postquirúrgica. Se observa el aumento general de la CF en el hemisferio sano a los 24M (Fig. 7.19) mientras que la CE también muestra un aumento a nivel de las ROIs motoras y, en especial, del cerebelo (Fig. 7.20).

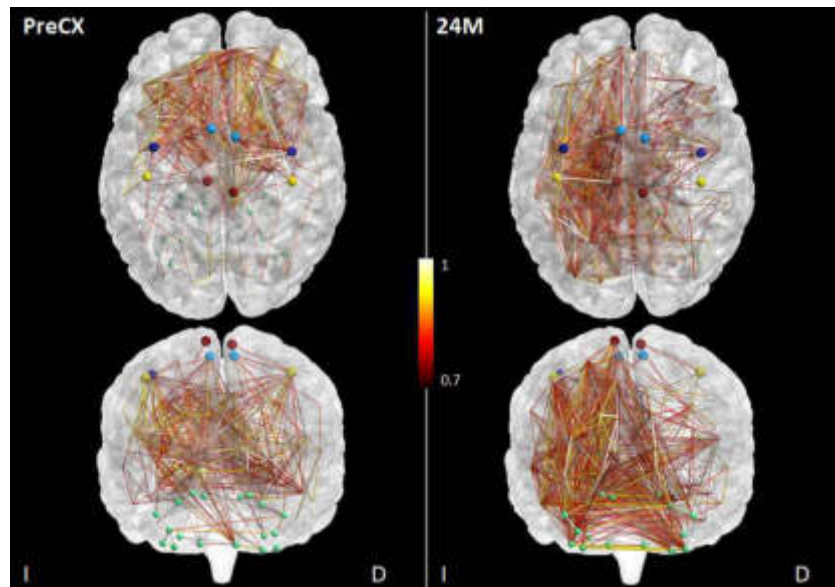


Fig. 7.19. Conectomas funcionales PreCx y a los 24M que representan la CF entre todas las ROIs del cerebro a un umbral $r > 0.7$. Sólo se muestran a color los nodos correspondientes a las regiones motoras y al cerebelo.

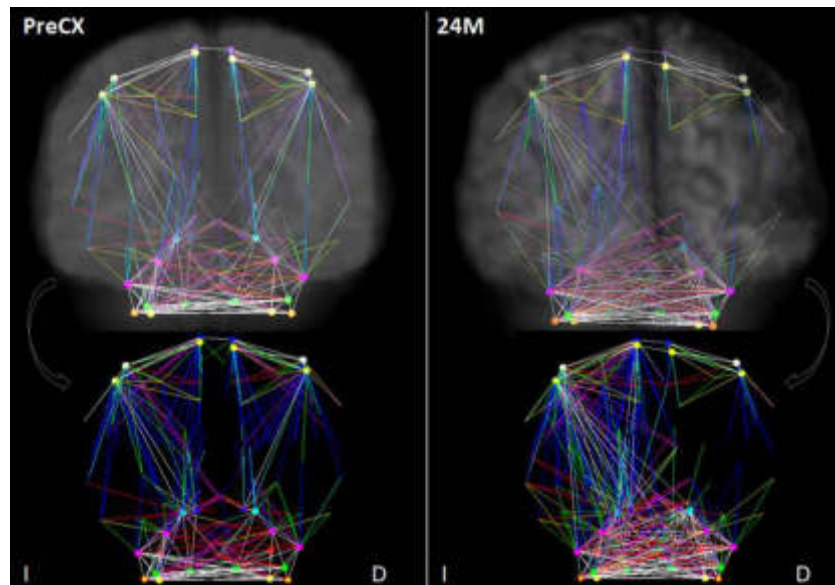


Fig. 7.20. Conectomas estructurales PreCx y a los 24M que representan la CE de las áreas motoras y el cerebelo con el resto de las ROIs del cerebro. Los colores representan la dirección de las conexiones que unen los nodos (cráneo-caudal: azules; derecha-izquierda: rojas; antero-posterior: verdes).

8 Discusión

El paciente permaneció libre de crisis después de la hemisferotomía derecha. Sin embargo, ésta causó una hemiplejía izquierda inmediata esperable en el paciente, que fue seguida de una paulatina recuperación de las funciones motoras durante los 2 años posteriores a la cirugía. Durante dicho período, si bien persistió una hemiparesia braquio-crural izquierda, el paciente presentó mejoras motoras progresivas proximales a distales, siendo más importantes a nivel del miembro inferior. Esta recuperación se acompañó de los siguientes cambios cerebrales observados en este trabajo:

- i. Reubicación de las activaciones corticales correspondientes al movimiento de los miembros paréticos desde el hemisferio contralateral a los mismos hacia el hemisferio sano ipsilateral.
- ii. Aumento progresivo de la CF durante el reposo medido a partir de semillas involucradas con tareas motoras en el hemisferio sano, y descenso de la CF en el hemisferio operado.
- iii. Caída bilateral de la CF durante el reposo a partir de ROIs a los 3M, con un aumento progresivo posterior que logró la recuperación de la CF basal en el hemisferio operado y llegó a superar la CF Pre-Cx en el hemisferio sano.
- iv. Aumento de la CF en regiones precentral, postcentral y paracentral del hemisferio sano que se hace más evidente a los 24M y descenso de las mismas en el hemisferio operado a partir de los 3M. Aumento bilateral de la CF en AMS a los 12M. Incremento progresivo de la CF en cerebelo a partir de los 3M.
- v. Aumento progresivo de la cantidad de *streamlines* y de la FA en tractos motores ascendentes y descendentes en el hemisferio contralesional.
- vi. Aumento de la CE entre regiones del hemisferio sano con el resto del cerebro; mientras que la CE entre regiones del hemisferio operado con el resto del cerebro mostraron una tendencia a descender ligeramente o a mantenerse inalterada.
- vii. Aumento progresivo de la CE en regiones precentral, postcentral, paracentral y AMS izquierdas, principalmente con regiones del hemisferio sano y descenso de las mismas en el hemisferio operado. Aumento bilateral de la CE en cerebelo, principalmente con regiones izquierdas e intra-cerebelosas.

8.1 Recuperación clínica

Los resultados clínicos del paciente en cuanto al control de las crisis epilépticas, la recuperación motora de los miembros paréticos y las mejoras cognitivas generales durante los dos años de estudio se condicen con estudios anteriores (Jonas et al., 2004; Lettori et al., 2008; Moosa et al., 2013). Algunos estudios reportan casos libres de crisis hasta 10 años posteriores a la cirugía (Reinholdson et al., 2015; Hamiwka et al., 2005; Cao et al., 2016). Existen varios artículos que estudiaron los resultados motores luego de una hemisferectomía en niños (Samargia y Kimberley, 2009; Moosa et al., 2013), donde reportan una hemiparesia post-operatoria en la mitad de los casos, con mayor recuperación de proximal a distal, y con la extremidad superior contralateral al hemisferio desconectado más afectada (van Empelen et al., 2004; Basheer et al., 2007; Sebastianelli et al., 2017). Estos niños también mostraron mejoras significativas entre los 12 y 24 meses posteriores a la cirugía en todos los campos del Inventario Pediátrico de Evaluación de Discapacidades (PEDI, Pediatric Evaluation of Disability Inventory; (Haley et al., 1992; Custers et al.,

2002), demostrando también mejoras en otras habilidades funcionales (van Empelen et al., 2004; Samargia y Kimberley, 2009).

El gradiente de recuperación próximo-distal de la capacidad motora residual en los grupos musculares contralaterales al hemisferio lesional sugiere que esta actividad motora podría llevarse a cabo por las proyecciones corticoespinales directas contralesionales (Benecke, 1991). Se ha sugerido que la vía córtico-retículo-espinal bilateral puede ser uno de esos candidatos (Freund, 1987). Esta proyección no piramidal se desarrolla principalmente desde la corteza premotora hasta la formación reticular del tronco encefálico, que a su vez da lugar a un tracto retículo-espinal bilateralmente organizado (Kuypers y Lawrence 1968a, b). La zona terminal para esta vía del tallo cerebral también recibe una proyección bilateral de la parte de la corteza motora primaria que representa los músculos proximales. Lawrence y Kuypers (1968a, b) han demostrado que esta vía del tronco del encéfalo es suficiente para establecer los patrones de acción básicos del tronco y las extremidades, excepto para el control de los movimientos fraccionados de los dedos individuales.

Una mayor recuperación motora del miembro inferior con respecto al superior como la observada en el paciente en estudio fue reportada previamente en estudios de primates humanos (Devlin et al., 2003; van Empelen et al., 2004; de Bode et al., 2005; Ptito y Leh, 2007; Choi et al., 2010) y no humanos (Burke et al., 2012), y podría explicarse mediante varias hipótesis. Por un lado, podría deberse a la participación de diferentes redes de interneuronas dentro de la médula espinal de primates (Burke et al., 2012). La extremidad superior, particularmente la mano, se ha especializado para realizar movimientos hábiles y está bajo el control de las vías corticoespinales en mayor medida que la pierna, mientras que la tarea locomotora de las extremidades inferiores está mayormente bajo el control de los circuitos neuronales espinales (Duysens y Van de Crommert, 1998; Dietz et al., 2002; Dietz, 2003). Esta podría ser una razón por la cual el brazo está más afectado que la pierna después de la hemisferectomía. Dietz (2003) y otros (Barbeau y Fung, 2001; Taub et al., 2002) sugieren que la médula espinal lumbosacra contribuye a la capacidad de caminar en animales y humanos. Existe alguna evidencia indirecta de que la locomoción depende de los circuitos neuronales (redes de interneuronas) dentro de la médula espinal que se cree que son un tipo de generador central de patrones (Dietz, 2003). Por otro lado, la preservación de la capacidad de deambular puede deberse a las contribuciones de las regiones subcorticales del sistema nervioso. Se sabe que varias estructuras en el sistema nervioso además de la corteza apoyan el movimiento coordinado; éstas incluyen el cerebelo y la región locomotora mesencefálica del tronco encefálico (Wieser et al., 1999, van Empelen et al., 2004), estructuras que se conservan después de la hemisferectomía. En tercer lugar, las vías corticales ipsilaterales intactas podrían ser responsables de la locomoción preservada (van Empelen et al., 2004).

En definitiva, podemos afirmar que la recuperación de las funciones motoras después de una hemisferotomía reflejan las capacidades plásticas del cerebro (Hallet et al., 1993; Chugani et al., 1996; Sebastianelli et al., 2017). Sin embargo, los resultados post-quirúrgicos son dependientes de la etiología, la edad, la cantidad de tiempo de permanencia de las crisis y el nivel de desarrollo alcanzado antes de la cirugía; asociándose con mejores resultados cognitivos y motores los niños de edad más temprana, con menor tiempo de crisis y mejor desarrollo general previo a la cirugía (Benecke et al., 1991; Maehara et al., 2002; Basheer et al., 2007; Moosa et al., 2013). Estas variables hacen que sea muy difícil predecir la recuperación funcional que tendrá el paciente luego de la cirugía. Sin embargo, el factor edad está particularmente relacionado con el grado de plasticidad del individuo, lo cual conduce a pensar en la importancia que tiene el estudio del modo mediante el cual el sistema nervioso logra compensar el déficit post-hemisferotomía durante la infancia, tal como se realizó en esta tesis.

8.2 Reorganización cortical y conectividad funcional

Este estudio muestra que la reorganización cortical motora hacia el hemisferio contralesional ocurre de manera gradual después de la hemisferotomía, acompañando la recuperación clínica del paciente.

Los resultados de la activación cortical obtenidos a partir de IRMf con tareas motoras muestran una organización pre-quirúrgica intacta en el hemisferio contralateral al movimiento, tanto en miembros paréticos como en no-paréticos. Sin embargo, se observó una relocalización de la activación motora de los miembros paréticos hacia el hemisferio ipsilateral (contralesional) al movimiento a partir del año posterior a la cirugía. Esta reorganización cortical, con el hemisferio sano tomando gradualmente el control de las funciones perdidas por el hemisferio afectado, fue observada previamente en varios trabajos y con diferentes técnicas (Benecke et al., 1991; Pilato et al., 2009; Honda et al., 2010; Pascoal et al., 2013; Zhang et al., 2013), y podría responder a varias causas. Por un lado, se observa en sujetos sanos una activación motora ipsilateral al movimiento (Li et al., 1996; Singh et al., 1998, Holloway et al., 2000), posiblemente resultante de vías motoras y sensitivas que persisten luego de la maduración cortical que ocurre durante el desarrollo, que en el caso del sistema motor pueden llegar a representar el 25% del total de las fibras ascendentes (Nyberg-Hansen y Rinvik, 1963, Holloway et al., 2000). Sin embargo, durante la maduración cortical, las vías ipsilaterales suprimen su función, posiblemente debido a una influencia inhibitoria del hemisferio opuesto a través del cuerpo calloso (Netz et al., 1997; Zhang et al., 2013; Sebastianelli, 2017); aunque los movimientos asociados e incluso los potenciales evocados ipsilaterales pudieron detectarse en niños hasta los 10 años (Yakovlev y Lecours, 1967, Müller et al., 1997, Zhang et al., 2013). Se cree que la hemisferectomía temprana puede evitar esa inhibición y las vías ipsilaterales pueden seguir siendo funcionales. El paciente estudiado en el presente trabajo tenía ya 11 años al momento de la cirugía, pero posiblemente el hecho de que previamente se había realizado una callosotomía podría haber evitado la inhibición causada por el hemisferio opuesto y haber favorecido la activación ipsilateral. Además, puede haber un refuerzo de las conexiones ipsilaterales promovido por la demanda funcional (Benecke et al., 1991). Alternativamente, podría haber una reorganización de las vías ipsilaterales a través de un crecimiento de las terminaciones axonales que permiten nuevas vías funcionales (Farmer et al., 1990; Carr et al., 1993, Holloway et al., 2000). Estudios realizados en modelos de hemisferectomía en gatos con técnicas de trazado axonal anterógrado, sugieren una profunda remodelación a gran escala de las vías descendentes de la corteza motora remanente, mostrando un aumento en la densidad de las terminaciones axonales a nivel de estructuras subcorticales, núcleos cerebelosos, núcleo rojo y otras estructuras del tronco encefálico; afectando así tanto al tracto corticoespinal, como a sistemas de proyección cerebelorubrotalámicos y corticotectales (Villablanca y Hovda, 2000).

Por otro lado, existen trabajos que reportan que la relocalización cortical motora hacia el hemisferio contralesional puede ocurrir antes de la cirugía, y que las enfermedades adquiridas en los primeros años de vida o las patologías congénitas pueden desencadenar reorganización cerebral en el hemisferio sano incluso antes de la cirugía (Jonas et al., 2004; Zhang et al., 2013). Sin embargo, en el caso en estudio, la reorganización cortical se observó después de la cirugía, a pesar de la callosotomía previa. Una causa de esta tardía reorganización podría ser la frecuencia de las crisis epilépticas. Es probable la existencia de un efecto negativo debido a las crisis epilépticas en la función motora en el hemisferio contralesional, que podría haberse detenido por la hemidesconexión, lo que permitió el acceso funcional a redes motoras preexistentes en el hemisferio contralesional, como lo sugieren Pascoal et al. (2013). Los reportes indican que los niños

libres de crisis presentan mejores resultados motores y cognitivos que los que permanecen con crisis (Samargia 6,7,11), lo que implicaría que la ausencia o reducción de las crisis después de la hemisferectomía es un factor clave que impacta favorablemente en todos los resultados funcionales estudiados en niños (Maehara et al., 2002; Ramantani et al., 2013, Moosa et al., 2013), e incluso podría sugerir que esta ausencia de crisis promueve la reorganización cortical, posiblemente a través del uso y refinamiento de las vías ipsilaterales (Samargia y Kimberley, 2009). Las crisis pueden limitar el potencial de plasticidad óptima; por lo que la ausencia de crisis puede aliviar la carga epiléptica del hemisferio opuesto, permitiendo la progresión del desarrollo (Chilosi et al., 2005; Ballantyne et al., 2007, Moosa et al., 2013). Por otro lado, las medicaciones antiepilépticas producen efectos adversos en la cognición (Hermann et al., 2010), retrasando o impidiendo mejoras funcionales en niños con crisis recurrentes. En el caso en estudio, a los dos años de la cirugía es cuando se vieron los cambios imagenológicos y cognitivos más relevantes, coincidiendo también con la reducción de la medicación.

La ubicación post-quirúrgica de las áreas corticales ipsilaterales al movimiento fue similar a la encontrada en el movimiento contralateral, aunque de menor extensión, con algunas regiones de superposición entre ambas. Existe un debate en la literatura sobre la ubicación de las activaciones corticales motoras ipsilaterales y sobre cómo se organizan las fibras ipsilaterales con respecto a las contralaterales. Resultados similares a los obtenidos en este trabajo fueron reportados por diversos estudios utilizando distintas técnicas (Benecke et al., 1991; Roth et al., 1996, Holloway et al., 2000), lo que sugiere que las proyecciones de las fibras motoras ipsi y contralaterales están entremezcladas unas con otras a nivel de la corteza (también sugerido con estimulación magnética transcraneal, Wassermann et al., 1994). Otros estudios reportaron respuestas ipsilaterales localizadas unos centímetros por delante de la activación contralateral (Pascual-Leone et al., 1992). En ambos casos, las respuestas podrían resultar de dos vías distintas que podrían servir a la función ipsilateral: el tracto corticoespinal directo y el tracto corticoretículoespinal (Benecke, 1991; Eyre, 2001; Wakamoto et al., 2005). Ambos contienen fibras de conducción rápidas y se originan en la corteza motora primaria (aunque el reticuloespinal tiene unas proyecciones más largas que provienen de la corteza premotora).

Por otro lado, otro factor a tener en cuenta al momento de evaluar los cambios corticales encontrados por IRMf, es que el paciente continuó con rehabilitación kinesiológica motora durante los dos años en los que fue evaluado. Estudios con IRMf de entrenamiento motor en niños hemisferectomizados reportan un aumento en el volumen e intensidad de la activación cortical en la corteza motora y sensitiva primaria y en el área motora suplementaria después del entrenamiento, mientras que los controles mostraron una disminución en las mismas regiones (de Bode et al., 2007), sugiriendo una respuesta de la plasticidad cortical dependiente de la actividad física durante la recuperación motora en pacientes hemisferectomizados.

Entre los hallazgos obtenidos con IRMf, se destacó también un aumento de activación en áreas cerebelosas bilaterales a los 12 y 24 meses posteriores a la cirugía, lo que sugiere una participación importante del cerebelo en la recuperación de la función motora de los miembros paréticos. Un trabajo en niños y adultos hemisferectomizados reportó una severa diásgisis cerebelosa cruzada (DCC) en el metabolismo de la glucosa observada con PET (Chugani et al., 1996). En estudios de neuroimágenes funcionales, DCC se refiere a una disminución en la actividad del hemisferio cerebeloso contralateral asociado a lesiones cerebrales unilaterales, presumiblemente debido a la interrupción de las vías corticopontocerebelosas cruzadas descendentes (Brodal, 1972; Baron et al., 1980). En el trabajo de Chugani et al. (1996) se mostró también una recuperación en el

tiempo en el metabolismo de la glucosa a valores normales o incluso superiores en niños mientras recuperaron las funciones motoras, que no se observó en adultos, lo cual sugiere una participación del cerebelo en dicha recuperación y una mayor plasticidad en niños. Las vías neuronales que se originan en el cerebelo muestran gran capacidad para reorganizarse después de una hemisferectomía o hemicerebelectomía. Existe evidencia de generación de nuevos brotes axónicos de neuronas cerebelotalámicas (Kawaguchi et al., 1979) y desarrollo de nuevas conexiones en respuesta a hemicerebelectomía neonatal (Castro, 1978). Por otro lado, el aumento en la densidad de las terminaciones axonales a nivel de estructuras subcorticales, núcleos cerebelosos, núcleo rojo y otras estructuras del tronco encefálico previamente mencionado (Villablanca y Hovda, 2000), también podría estar participando en la remodelación de las vías cerebelorubrotalámicas asociadas a las funciones motoras. Más aún, teorías tempranas de las funciones cerebelosas proponen que el cerebelo juega un rol importante en el aprendizaje motor y en la guía sensorial de la acción (Holmes, 1939; Marr 1969; Albus, 1971). Además, se conoce que la ablación experimental o la estimulación de la corteza o los núcleos cerebelosos en humanos altera el comportamiento y puede dañar funciones integrativas como el aprendizaje y la percepción (Cooper, 1978). Por otro lado, hay creciente evidencia funcional y anatómica en primates humanos y no humanos que sugieren que, además del procesamiento de información de la corteza primaria motora, el cerebelo también procesa información “no-motora” originada en las cortezas prefrontal y parietal inferior. En términos del control motor y sensitivo, esta información es crucial para la iniciación, adaptación y corrección de errores (Ramnani, 2012; Sokolov et al., 2017). Incluso se reportó que pacientes con desórdenes cerebelares tienen diversas disfunciones motoras, cognitivas y comportamentales (Stoodley et al., 2012; De Smet et al., 2013). De esta manera, la creciente evidencia de que el cerebelo participa activamente en varios procesos cognitivos, sugieren que posiblemente la reorganización funcional en el cerebelo esté involucrada con la preservación de funciones motoras y cognitivas en niños hemisferectomizados, como se encontró en el presente trabajo.

La reorganización cerebral observada con IRMf durante las tareas motoras se vio reforzada por los hallazgos encontrados con IRMf en estado de reposo al utilizar las áreas de activación cortical como semillas en el estudio de conectividad funcional. Estos resultados mostraron un aumento de la CF de estas áreas con el hemisferio sano y un descenso dramático con el hemisferio operado, sugiriendo que los cambios cerebrales no responden únicamente a la realización de la tarea, sino que se encuentran presentes también durante el reposo. Es llamativo el aumento bilateral de la CF en cerebelo con regiones del hemisferio contralesional, nuevamente acompañando los cambios observados previamente durante las tareas motoras.

Los datos de IRMf en estado de reposo del cerebro completo utilizando las 108 ROIs mostraron una disminución general de la CF a los 3 meses de la cirugía que se correlaciona con los hallazgos clínicos y con los obtenidos con la IRMf con tareas motora. Esta disminución por debajo de los valores previos a la cirugía podría deberse en el hemisferio sano a que los cambios subyacentes a nivel microscópico todavía estuvieran en proceso o a que tuvieran una latencia post-quirúrgica inmediata. Luego de los 3 meses, sin embargo, se observó una recuperación progresiva de la CF. Con respecto al hemisferio desconectado, esta recuperación hacia los niveles pre-quirúrgicos en los momentos posteriores estudiados podría deberse a que, dado que las conexiones estructurales con el otro hemisferio y con la periferia fueron seccionadas, esta denervación pudo haber sido el desencadenante para la generación de nuevas conexiones intrahemisféricas que podrían ser las responsables de la sincronización de algunas regiones en ese hemisferio. Por otro lado, el aumento progresivo de la CF dentro del hemisferio contralesional, llegando a superar los valores pre-quirúrgicos, podría estar vinculado a la puesta en marcha de los procesos de plasticidad

neuronal ya mencionados, y acompañan también la recuperación clínica y la reorganización cortical observada en la IRMf con tareas. Se observó asimismo un aumento gradual en la CF interhemisférica, que supera a los dos años los valores pre-quirúrgicos, y que podría responder también a procesos de neuroplasticidad considerando que las regiones subcorticales del hemisferio lesional permanecieron conectadas al hemisferio sano luego de la hemisferotomía, aunque sufrieron la desconexión de algunas vías aferentes. Estos hallazgos se condicen con observaciones hechas con PET en modelos de hemisferectomías en humanos y animales. Chugani et al. (1996) reportan una caída inicial en el metabolismo de la glucosa en estructuras subcorticales entre los 3 y 6 meses posteriores a una hemisferectomía en niños, seguida de una reaparición de la actividad metabólica luego de 1-2 años, que podría deberse a un aumento en la influencia de las vías corticoestriatales cruzadas. Más aún, en ratas y gatos recién nacidos se observó una marcada disminución de la función motora contralateral al hemisferio operado cuando se removían también las estructuras subcorticales (Whishaw et al., 1988; Olmstead y Villablanca, 1979, Chugani et al., 1996). Además, un estudio correlacionó cambios neuroanatómicos con el metabolismo local de glucosa en gatos recién nacidos hemisferectomizados, indicando con la técnica de autoradiografía 2DG que las áreas del cerebro que presentan aumento en la utilización de glucosa coinciden con aquellas que reciben terminaciones axonales colaterales (Hovda et al., 1991). Basado en estas observaciones, es razonable especular que la recuperación de la utilización de glucosa detectada con PET en estructuras subcorticales en niños hemisferectomizados reflejan un aumento progresivo de demanda de energía asociado a la generación de nuevos brotes axónicos colaterales de la proyección corticoestriatal durante el proceso de reorganización funcional (Chugani y Jacobs, 1995).

Por otra parte, los datos IRMf en estado de reposo mostraron que las regiones anatómicas motoras y sensitivas también se correlacionan con los hallazgos mencionados previamente, observándose un importante aumento de la CF a los dos años en las regiones del hemisferio sano, especialmente con otras regiones homolaterales. El área motora suplementaria (AMS) mostró un comportamiento diferente a las demás regiones motoras en el hemisferio lesionado, presentando a partir de los 12 meses un aumento de la CF intra e interhemisférica del área derecha por encima de los valores Pre-Cx, mientras que las demás regiones estudiadas presentaron en este hemisferio una constante caída de la CF. El cerebelo también presentó un comportamiento distinto a las demás regiones, mostrando un aumento bilateral gradual y permanente de la CF a partir de los 3 meses posteriores a la cirugía. No se encontraron trabajos que hayan estudiado la CF en áreas motoras en un modelo de hemisferectomía en humanos, pero hallazgos similares a los descritos en este trabajo se reportaron en un modelo longitudinal de hemisferectomía en ratas (Otte et al., 2015), mostrando un aumento de la CF no sólo dentro y entre regiones del hemisferio remanente acompañado de recuperación motora, sino también de un aumento funcional en la red sensitivo-motora. Estos hallazgos sugieren la participación de mecanismos compensatorios como el reclutamiento o fortalecimiento de vías latentes pero existentes en áreas sensitivo-motoras corticales y subcorticales del hemisferio contralesional, normalmente inhibidas a través del cuerpo calloso, el crecimiento de neuritas seguido de sinaptogénesis en la neocorteza, la actividad neuronal rítmica sincronizada y un estado extensivo de hiper-excitabilidad, pero también pueden relacionarse con plasticidad neuronal estructural. Sin embargo, la extrapolación a otras especies requiere estudios adicionales. Por otro lado, existe una publicación de Wang et al. (2010) en un modelo de infarto cerebral que reportó un aumento de la CF entre la corteza motora primaria ipsilesional y varias regiones motoras contralesionales, correlacionado también con el grado de recuperación motora observada en los pacientes. Proponen que posiblemente la conectividad vinculada a estas áreas del hemisferio contralesional reflejaría un reclutamiento a gran escala de una red motora pre-existente que involucraría el tracto corticoespinal directo no lesionado. Además, los cambios en la

CF durante la recuperación del infarto cerebral no involucra todas las regiones por igual, sugiriendo una plasticidad heterogénea de la estructura de la red motora pre-existente (Wang et al., 2010; Calautti et al., 2001).

Estos resultados no sólo corroboran la función compensatoria del hemisferio sano en el mediano y largo plazo, sino que también presentan al área motora suplementaria y al cerebelo como importantes participantes de la reorganización funcional post-quirúrgica durante el estado de reposo, en coincidencia con lo que se observó en fMRI durante la tarea motora.

8.3 Tractografía y conectividad estructural

Los resultados de este trabajo indicarían una posible reestructuración a nivel de la sustancia blanca cerebral del hemisferio sano después de la hemisferotomía, que podría estar involucrada con el proceso de reorganización cortical observado a partir de la IRMf, pudiendo ser ambos los responsables de la recuperación clínica del paciente.

La tractografía de las vías motoras obtenidas a partir de las activaciones corticales de las funciones motoras muestra la interrupción exitosa de las vías del hemisferio lesional. Es importante resaltar que en este trabajo no se focalizó exclusivamente en el tracto corticoespinal debido a varios motivos. Por un lado, el control motor hábil de una extremidad requiere procesamiento de información por medio de retro- y realimentación, con el fin de integrar otros aspectos del movimiento además de la dirección y la fuerza. Por lo tanto normalmente implica una variedad de vías neuronales, que exceden la función del tracto corticoespinal (Takahashi et al., 2009; Sebastianelli et al., 2017). Incluso, la existencia de otras fibras de proyección implicadas en la recuperación funcional motora después de una hemisferectomía fue estudiada ampliamente con diversas técnicas en modelos animales y humanos, como fue descrito en la sección anterior. Específicamente, plantean también la participación del tracto corticoretículoespinal, el cerebelorubrotalámico, el corticotectal, las vías cortico-pontocerebelosas, las vías corticoestriatales y el lemnisco medial, entre otros (Benecke et al., 1991; Wakamoto et al., 2005; Choi et al., 2010; Govidan et al., 2010 y 2012; Zhang et al., 2013; Meoded et al., 2013; Otte et al., 2015).

En el presente trabajo, el análisis cuantitativo del conjunto de vías nerviosas asociadas a las tareas motoras en el hemisferio contralesional mostró un aumento post-quirúrgico gradual en los valores de FA y en la cantidad de *streamlines* que componen estas vías. Estos hallazgos fueron reforzados por un aumento progresivo de la CE interregional en dicho hemisferio y también en regiones interhemisféricas. Más aún, estos cambios se acompañaron por aumento de la CE de las regiones motoras (precentral, postcentral, paracentral y AMS) del hemisferio sano y del cerebelo, principalmente con otras regiones ipsilaterales. Estos aumentos podrían estar vinculados a un incremento en la mielinización, a un aumento en la densidad de empaquetamiento del tracto, a un aumento en el número de axones y/o a una disminución en el diámetro axonal, o a todos éstos, entre otros motivos (Jones et al., 2013; Assaf et al., 2017). Esto podría entonces favorecer la capacidad de propagación de la información y en consecuencia el hemisferio sano y el cerebelo podrían compensar así las funciones perdidas del hemisferio desconectado.

En el sistema nervioso central (SNC) hay un intento de regeneración de los axones luego de una lesión, como lo demuestra la formación de brotes axónicos previamente mencionada; sin embargo, la regeneración de una distancia prolongada es rara. En el embrión el crecimiento axonal ocurre activamente tanto en el SNC como en el periférico, y en ambos existen factores promotores

del crecimiento. En una etapa posterior del desarrollo estos factores desaparecen en el SNC. Se cree que la mielina inhibe el crecimiento axónico y es interesante destacar que la mielinización del sistema nervioso central ocurre en una fase tardía del proceso del desarrollo, cuando el crecimiento de las vías nerviosas principales está completo (Snell, 2007). Experimentos demuestran que los axones del SNC pueden regenerarse en el entorno de un nervio periférico (Arguayo et al., 1991) o en implantes embrionales en el SNC (Reier et al., 1986), lo cual demuestra la existencia de factores que facilitan la regeneración y también otros que la inhiben (Bates y Stelzner, 1993). A propósito de estos experimentos se ha planteado la posibilidad de que conexiones en el SNC podrían ser restauradas espontáneamente por el crecimiento de corto alcance de fibras cercanas al objetivo, o a través del re-establecimiento de conexiones entre células nerviosas, como las interneuronas. De esta manera, las interneuronas y las terminales de axones más largos pueden expresar capacidades de crecimiento y predilecciones sinápticas en un radio de alcance que está definido por su entorno inmediato glial o neuronal. Más aún, estudios en gatos proponen que el entorno molecular permite el rescate de neuronas y el aumento de la reinervación en un momento específico del desarrollo, lo que ayudaría a recuperar circuitos y neuronas de repuesto (Villablanca y Hovda, 2000). Todos estos motivos sugieren que el aumento post-quirúrgico de las conexiones y de la FA en el hemisferio sano contralesional podrían deberse no sólo a un aumento en la mielinización de las vías ya existentes, sino a la formación de nuevas vías de corto alcance que podrían contribuir a dichas vías a través de conexiones sinápticas colaterales.

Por otro lado, el aumento de la CE observado en cerebelo podría estar vinculado a una reorganización compensatoria de las vías cerebelosas aferentes y eferentes con el hemisferio sano y se condice con los hallazgos encontrados también por IRMf. Esto refuerza la posible participación del cerebelo en la recuperación de las funciones motoras, principalmente a través de la vía corticopontocerebelosa que podría formar nuevas conexiones con ambos hemisferios cerebelosos a través de interneuronas ubicadas en los núcleos pontinos (Govidan et al., 2012). Esto podría también explicar la reinversión de la diáquisis cerebelosa reportada con PET (Chugani et al., 1996). Asimismo, se condice con los resultados de Govidan y colegas (2012), donde reportan un aumento post-quirúrgico de la FA en regiones correspondientes a fibras corticopontocerebelosas en niños hemisferectomizados.

En lo que respecta a la rehabilitación motora realizada por el paciente durante el seguimiento, como fue discutido en la sección anterior, se sugiere una reorganización cortical dependiente de la actividad física (de Bode et al., 2007). En el caso de la reestructuración de la sustancia blanca, está reportado que la demanda funcional podría ser responsable del fortalecimiento y reclutamiento de nuevas vías ipsilaterales al movimiento, lo que podría inducir mejoras en las vías motoras y mediar la recuperación parcial de las funciones motoras (Benecke et al., 1991; Jonas et al., 2004). Un artículo en el que se estudiaron cambios cerebrales luego de un entrenamiento motor unimanual de 4 semanas en pacientes sanos reportó un aumento en la FA del tracto corticoespinal contralateral a la mano entrenada y un incremento en la conectividad de ganglios basales y AMS con otras estructuras ipsilaterales (Reid et al., 2017). Éstos y otros autores (Zatorre et al., 2012) proponen que estos cambios podrían deberse a un aumento en la mielinización provocado por potenciales de acción generados en los tractos por la realización de la tarea motora, basándose en trabajos previos que demostraron que la mielinización ocurre en respuesta de la actividad eléctrica (Demerens et al., 1996; Ishibashi et al., 2006). Además, los resultados mostrados por Reid y colegas (2017) son consistentes con cambios en IRMf, estimulación magnética transcraneal y espesor cortical en las mismas regiones, lo que implicaría que existen áreas críticas para el entrenamiento motor y que éste provoca cambios estructurales y funcionales en el sistema

motor (Reid et al., 2017). Estos artículos concuerdan con los resultados generales obtenidos en el presente trabajo, sugiriendo que el aumento de la mielinización podría ser uno de los responsables del aumento de la CE post-quirúrgica observada, y planteando la rehabilitación motora como un posible participante en el proceso de plasticidad cerebral.

No se encontraron en literatura trabajos longitudinales con IRMd en humanos, pero Otte y colaboradores (2015) realizaron un estudio de conectividad funcional y estructural en ratas a los 7 y 49 días después de realizarles una hemisferectomía. Estos autores encontraron que la FA y el volumen de la sustancia blanca a nivel de los pedúnculos cerebrales, que incluyen los tractos corticoespinales y corticonucleares, mostraban un aumento en el hemisferio contralesional que se produjo en paralelo a la recuperación motora a lo largo del tiempo. Esto concuerda con los resultados del presente trabajo. Sin embargo, es importante considerar que la extrapolación a otras especies requiere estudios adicionales.

Existen varios trabajos que estudiaron cambios estructurales en la sustancia blanca con la técnica de IRMd en pacientes hemisferectomizados (Wakamoto et al., 2006; Zhang et al., 2013; Meoded et al., 2013; Küper et al., 2016). Estos artículos, si bien reportaron una asimetría pre y post-quirúrgica entre los tractos corticoespinales (Zhang et al., 2013; Küper et al., 2016), lo cual implicaría que la técnica de IRMd podría predecir los resultados post-quirúrgicos funcionales motores (Küper et al., 2016); no observaron un refuerzo post-quirúrgico significativo del tracto corticoespinal contralesional (Wakamoto et al., 2006; Zhang et al., 2013). Más aún, existen artículos que encontraron cambios degenerativos post-quirúrgicos en ambos tractos corticoespinales y en ambos hemisferios (lesional y contralesional) con respecto a controles sanos (Choi et al., 2013; Zhang et al., 2013; Meoded et al., 2013). Sin embargo, los resultados obtenidos en el presente trabajo, mostrando un aumento de la FA y de la CE con respecto a los valores pre-quirúrgicos del hemisferio contralesional, no concuerdan con los mencionados previamente. Esto podría deberse a que las vías motoras analizadas comprenden otras vías de proyección además de la corticoespinal, tal como fue aclarado previamente, como así también al hecho de que no se realizó comparación con controles sanos. En relación a esto último, si consideramos la reorganización cerebral que se produce en un cerebro con epilepsia en función del tiempo y frecuencia de las crisis en el hemisferio afectado, e incluso la repercusión sobre el hemisferio sano, es esperable que la comparación de un cerebro enfermo frente a un cerebro sano muestre diferencias significativas. Sin embargo, creemos que la comparación estructural de la sustancia blanca pre y post-quirúrgica podría aportar nuevas luces en cuanto a los mecanismos que subyacen a la recuperación motora del paciente.

En el presente trabajo no se analizaron las vías motoras del hemisferio lesional debido a que la evidencia funcional y la recuperación clínica indicaban que dicho hemisferio no estaba participando de la actividad motora, por lo que el análisis de esas vías en particular carecía de importancia clínica en el caso en estudio y no puede por lo tanto compararse con lo reportado en literatura. Sin embargo, una de las vías motoras ipsilesionales fue reconstruida al utilizar el cerebelo como semilla, posiblemente perteneciente a los tractos corticopontocerebelosos y/o corticoreticulocerebelosos del hemisferio lesional que fueron seccionados por la hemisferotomía. En estas vías pudo notarse cualitativamente la degeneración Walleriana a partir de la pérdida de la cantidad de streamlines y a la caída de FA progresiva observada, en concordancia con los otros trabajos mencionados más arriba (Choi et al., 2010; Zhang et al., 2013; Meoded et al., 2013).

Asimismo, Meoded y colegas (2013) reportaron que el tiempo transcurrido desde la cirugía correlaciona con un aumento de FA en casos de patologías adquiridas, sugiriendo una mayor

capacidad de recuperación en comparación con los pacientes con patologías congénitas y mostrando una reorganización neuronal progresiva (Meoded et al., 2013), como se observa también en el caso presentado en este trabajo.

Por otro lado, la CE entre regiones del hemisferio operado y el resto del cerebro mostró una tendencia a descender ligeramente o a mantenerse inalterada. Este descenso podría deberse a la degeneración Walleriana que ocurriría en las fibras nerviosas seccionadas durante la cirugía, en concordancia con lo reportado en literatura (Wakamoto et al., 2006; Choi et al., 2010; Zhang et al., 2013; Meoded et al., 2013). Para continuar con el siguiente punto, es adecuado recordar que la técnica de hemisferotomía implica la desconexión de las posibles vías de propagación de la crisis epiléptica, pero el hemisferio operado permanece vascularizado y más aún, varios tractos nerviosos intrahemisféricos continúan intactos después de la cirugía. De esta manera, la tendencia de la CE a permanecer inalterada comparada a sus valores pre-quirúrgicos en el hemisferio operado, podría reforzar la teoría de la existencia de señales moleculares gatilladas a partir del daño a gran escala de la sustancia blanca producido por la cirugía que podría favorecer algunos mecanismos de reinervación y rescate neuronal (Villablanca y Hovda, 2000). Sin embargo, aunque lo mismo fue planteado en relación al aumento de CE en el hemisferio contralesional, en ese caso estos mecanismos podrían estar mediados también por la función y actividad de dichas regiones. Es decir, sólo porque la vía exista no implica que se utilice (Jones, 2010b).

Los resultados generales de este trabajo no sólo corroboran la función compensatoria del hemisferio sano en el mediano y largo plazo, sino que también presentan al área motora suplementaria y al cerebelo como importantes participantes de la reorganización funcional y estructural post-quirúrgica vinculada a la recuperación motora clínica experimentada por el paciente.

Es interesante mencionar que la integración de los hallazgos generales de este trabajo mostró una impactante concordancia tanto entre las distintas técnicas imagenológicas aplicadas, como entre éstas y la clínica del paciente. Esta integración muestra, a partir de la activación cortical, el reclutamiento de nuevas áreas para el control de las funciones motoras ipsilaterales perdidas; a partir de la CF, un aumento progresivo en la sincronización de las regiones corticales del hemisferio sano; y a partir de la CE un aumento en las conexiones de sustancia blanca de dicho hemisferio. A su vez, estos cambios acompañan una progresiva recuperación motora del paciente. Llamativamente, el aumento de las conexiones estructurales en el hemisferio sano comenzó antes que el aumento de la CF y de la activación de la corteza motora contralesional. Es decir, aparentemente los cambios corticales postquirúrgicos se correlacionan mejor con los progresos motores del paciente que los cambios en sustancia blanca. Esto podría sugerir la existencia de una dependencia inicial en la reestructuración y fortalecimiento de las vías nerviosas para conseguir luego una reorganización a nivel cortical y funcional. Sin embargo, es posible, como se mencionara previamente, que en una etapa posterior el proceso de plasticidad cerebral continuara con una interdependencia de los diversos mecanismos involucrados, como la rehabilitación motora kinesiológica, la eliminación de las crisis epilépticas y la interrupción de la medicación, entre otros.

9 Conclusiones

Los hallazgos descritos en esta tesis infieren la existencia de mecanismos de plasticidad cerebral que conducen a la mejoría clínica general del paciente, y en particular a la recuperación motora de los miembros paréticos en niños luego de una hemisferotomía.

Estos mecanismos se observan a nivel de una reorganización cortical y de una reestructuración del “cableado” de la sustancia blanca en el hemisferio contralesional y en el cerebelo que acompañan a la recuperación clínica. Estos hallazgos se evidenciaron a partir del reclutamiento de nuevas áreas para el control de las funciones motoras perdidas y a partir de un incremento en la conectividad funcional y estructural a lo largo del tiempo.

Con respecto a la función motora específicamente, se mostró activación de la corteza sensitvo-motora ipsilateral y cerebelosa bilateral a partir de la IRMf con las tareas de los miembros paréticos. Asimismo, en ausencia de estímulos, estas regiones presentaron aumento de la conectividad funcional y estructural con el resto de las regiones del hemisferio sano y del cerebelo, lo cual sugiere la participación de esta red motora no sólo durante la realización de las tareas, sino también durante el estado de reposo. Más aún, los cambios en las métricas de DTI reflejaron un aumento de la FA y del número de *streamlines* en las vías motoras contralesionales a lo largo del tiempo, en concordancia con la recuperación clínica.

Los resultados encontrados en el análisis de la conectividad interhemisférica, mostrando un aumento progresivo en el tiempo, y teniendo en cuenta los datos de la literatura, sugieren una participación de las estructuras subcorticales de ambos hemisferios en el proceso de reorganización cerebral, posiblemente a través del crecimiento de nuevos brotes axónicos que favorecen la sinaptogénesis y a través del fortalecimiento de fibras comisurales que permanecieron intactas tras la cirugía, o incluso a partir de nuevos terminales axonales colaterales de corto alcance.

Los cambios generales a nivel de la sustancia blanca podrían indicar una optimización de la transmisión de la información en los tractos nerviosos para compensar las pérdidas del hemisferio lesional, y podrían responder a un incremento en la mielinización, a un aumento en la densidad de empaquetamiento del tracto, a un aumento en el número de axones a partir del reclutamiento de nuevas vías de corto alcance, o bien a un incremento del diámetro axonal. La diferenciación de estos procesos de manera no invasiva se encuentra en desarrollo y es de particular interés en la comunidad neurocientífica. Asimismo, los cambios estructurales encontrados se revelaron en estadíos postquirúrgicos previos a los cambios corticales y a la recuperación motora del paciente, sugiriendo una dependencia inicial de las vías nerviosas subyacentes para continuar luego con la reorganización cerebral. Sin embargo, otros factores como la ausencia o disminución de las crisis epilépticas, la reducción o interrupción de la medicación y la rehabilitación motora, podrían estar participando también en los cambios plásticos cerebrales que acompañan a la recuperación clínica.

La integración de los hallazgos de este trabajo mostró una gran complementariedad en la información aportada por las distintas técnicas imagenológicas, y una impactante concordancia entre éstas y la clínica del paciente. Esto sugiere que su utilización en la práctica asistencial cotidiana antes y después de la cirugía de desconexión, podría aportar conocimientos valiosos en cuanto a la predicción de los resultados post-quirúrgicos, como así también sobre el estado y la reorganización de la corteza funcional y de las vías nerviosas subyacentes, e incluso podría contribuir al diseño de

nuevas estrategias de rehabilitación que optimizaran la recuperación motora y cognitiva general del paciente en el mediano y largo plazo.

En resumen, los resultados generales de este trabajo no sólo corroboran la ya conocida función compensatoria del hemisferio sano a lo largo del tiempo, sino que también presentan al cerebelo con un rol clave en la remodelación cerebral postquirúrgica, reforzando también la creciente evidencia de su participación en diversos procesos cognitivos. Específicamente, desde el punto de vista de la recuperación motora, los hallazgos sugieren que las áreas de la corteza motora contralesional, principalmente el área motora suplementaria, el cerebelo y estructuras subcorticales bilaterales, jugarían roles importantes en lo que respecta a la reorganización funcional y estructural post-quirúrgica, no sólo durante la realización de tareas motoras, sino también durante el reposo.

Si bien los resultados son alentadores, es importante mencionar la limitación que conlleva la evaluación de un único caso clínico. Por este motivo debemos ser cautelosos en la interpretación de los resultados descriptos. En este sentido, será necesario delinear nuevos estudios con técnicas de neuroimágenes multimodales que permitan evaluar un número mayor de sujetos a fin de poder realizar una generalización de los resultados y lograr un avance categórico en la comprensión de los mecanismos subyacentes a la recuperación clínica postquirúrgica en epilepsia médicamente intratable.

Referencias

- Albus JS., 1971. A theory of cerebellar function. *Math Biosci.* 10, 25–61.
- Aguayo A.J., Rasminsky M., Bray G.M., Carbonetto S., McKerracher L., Villegas-Pérez M.P., Vidal-Sanz M., Carter D.A., 1991. Degenerative and regenerative responses of injured neurons in the central nervous system of adult mammals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 331(1261), 337-43.
- Alexander D.C., Barker G.J., Arridge S.R., 2002. Detection and modeling of non-Gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data, *Magn Reson Med* 48 (2002), 331–340.
- Alexander A.L., Hasan K.M., Lazar M., Tsuruda J.S., Parker D.L., 2001. Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI, *Magn Reson Med* 45, 770–780.
- Assaf Y., Basser P.J., Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain, *NeuroImage* 27, 48–58.
- Assaf Y., Johansen-Berg H., Thiebaut de Schotten M. The role of diffusion MRI in neuroscience. *bioRxiv*, 2017, pp.140459. <10.1101/140459>. <hal-01564937>
- Ashburner J., Friston K. J., 1999. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum. Brain Mapp.* 7, 254 –266.
- Ballantyne A.O., Spilkin A.M., Trauner D.A., 2007. Language outcome after perinatal stroke: does side matter? *Child. Neuropsychol.* 13, 494–509.
- Bandettini P.A., Birn R.M., Donahue K.M., 2000. Functional MRI: background, methodology, limits, and implementation. In: JT Cacioppo, LG Tassinary, GG Berntson (eds) *Handbook of psychophysiology*. Cambridge University Press, New York, pp 978-1014
- Barbeau H., Fung J., 2001. The role of rehabilitation in the recovery of walking in the neurological population. *Curr. Opin. Neurol.* 14, 735–40.
- Baron J.C., Bousser M.G., Comar D., Castaigne P., 1980. Crossed cerebellar diaschisis in human supratentorial brain infarction. *Trans Am Neurol Assoc* 105, 459-61.
- Barth T.M., Stanfield B.B., 1990. The recovery of fore limb placing behavior in rats with neonatal unilateral cortical damage involves the remaining hemisphere. *J. Neurosci.* 10, 3449— 3459.
- Basser p-J, Mattiello J., LeBihan D., 1994. Estimation of the effective selfdiffusion tensor from the NMR spin echo, *J Magn Reson Ser B* 103, 247–254.
- Basser P.J., Pierpaoli C., 1996. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative diffusion tensor MRI. *J. Magn. Reson.*, B 111, 209– 219.
- Basser P.J. , 2008. Diffusion and diffusion tensor MR imaging fundamentals. In: Atlas SW, editor. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins, 1752–67.
- Basheer S.N., Connolly M.B., Lautzenhiser A., Sherman E.M., Henderson G., Steinbok P., 2007. Hemispheric surgery in children with refractory epilepsy: seizure outcome, complications, and adaptive function. *Epilepsia* 48, 133-140.
- Bates C.A., Stelzner, D.J., 1993. Extension and Regeneration of Corticospinal Axons after Early Spinal Injury and the Maintenance of Corticospinal Topography, In *Experimental Neurology* 123 (1), 106-117. ISSN 0014-4886. <https://doi.org/10.1006/exnr.1993.1144>.
- Beckmann C.F., DeLuca M., Devlin J.T., Smith S.M., 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 360 (1457), 1001–1013.
- Behrens T.E.J., Berg H.J., Jbabdi S., Rushworth M.F.S., Woolrich M.W., 2007. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? *Neuroimage* 34 (1), 144–155.

- Bell G. S., Neligan A., Sander J.W., 2014. An unknown quantity - The worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 55(7):958–962. doi: [10.1111/epi.12605](https://doi.org/10.1111/epi.12605)
- Benecke B., Meyer U., Freund H.J., 1991. Reorganisation of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Exp. Brain Res.* 83, 419–426.
- Bianciardi M., Fukunaga M., van Gelderen P., Horovitz S.G., de Zwart J.A., Shmueli K., Duyn J. H., 2009a. Sources of functional magnetic resonance imaging signal fluctuations in the human brain at rest: a 7 T study. *Magn. Reson. Imaging* 27, 1019–1029.
- Biswal B., 2012. Resting state fMRI: a personal history. *Neuroimage* 62, 938–944.
- Biswal B., Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS., 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 34, 537–541.
- Biswal B.B., Van Kylen J., Hyde J.S., 1997. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed.* 10 (4–5), 165-170.
- Blumenfeld-Katzir T, Pasternak O, Dagan M, Assaf Y., 2011. Diffusion MRI of structural brain plasticity induced by a learning and memory task. *PLoS One.* 6(6):e20678
- Boubela R.N., Kalcher K., Huf W., Kronnerwetter C., Filzmoser P., Moser E., 2013. Beyond noise: using temporal ICA to extract meaningful information from high-frequency fMRI signal fluctuations during rest. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 168.
- Brodal A., 1972 Cerebrocerebellar pathways: anatomical data and some functional implications. *Acta Neurol Scand.* 51 (Suppl.), 153-95.
- Brown, R. 1866. *The miscellaneous botanical works of Robert Brown: Volume 1.R.* Hardwicke, London. Ed. by John J. Bennett.
- Brown R. W., Cheng Y. C. N., Haacke E. M., Thompson M. R., Venkatesan R., 2014. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design: Second Edition.* Wiley Blackwell. doi: 10.1002/9781118633953
- Buckner R.L., Vincent J.L., 2007. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage* 37 (4),1091–1096.
- Bullmore E.T., Brammer M.J., Rabe-Hesketh S., Curtis V.A., Morris R.G., Williams S.C., Sharma T., McGuire P.K., 1999. Methods for diagnosis and treatment of stimulus-correlated motion in generic brain activation studies using fMRI. *Hum. Brain Map.* 7 (1), 38–48.
- Burke M.W., Kupers R., Ptito M., 2012. Adaptive neuroplastic responses in early and late hemispherectomized monkeys. *Neural Plast.* 2012, 852423.
- Bruel-Jungerman E, Davis S, Laroche S., 2007. Brain plasticity mechanisms and memory: a party of four. *Neuroscientist.* 13(5), 492-505.
- Caballero-Gaudes C, Reynolds R.C., 2016. Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *NeuroImage* 154, 128–149.
- Calautti C., Leroy F., Guincestre J.Y., Baron J.C., 2001. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm. *Stroke* 32, 2534–42.
- Cao K., Liu M., Wang C., Liu Q., Yang K., Tao L., Guo X., 2016. Five-Year Long-Term Prognosis of Epileptic Children After Hemispheric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine* 95(23), e3743. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000003743>
- Carpenter, M. 1994. *Neuroanatomía, Fundamentos. Cuarta Edición.* Editorial Médica Panamericana.
- Carr H.Y, Purcell E. M., 1954. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev.* 94, 630-8.
- Carr L.J., Harrison L.M., Evans AL Stephens J.A. (1993). Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain* 116, 1223–1247.

- Castro A.J., 1978. Projections of the superior cerebellar peduncle in rats and the development of new connections in response to neonatal hemispherectomy. *J. Comp. Neurol.* 178, 611-627.
- Chen J.E., Glover G.H., 2015. BOLD fractional contribution to resting-state functional connectivity above 0.1 Hz. *Neuroimage* 107, 207–218.
- Chilosi A.M., Pecini C., Cipriani P., Brovedani P., Brizzolara D., Ferretti G., Pfanner L., Cioni G., 2005. Atypical language lateralization and early linguistic development in children with focal brain lesions. *Dev. Med. Child. Neurol.* 47, 725–730.
- Choi J.T., Vining E.P., Mori S., Bastian A.J., 2010. Sensorimotor function and sensorimotor tracts after hemispherectomy. *Neuropsychologia* 48, 1192-1199.
- Cole M. W., Bassett D. S., Power J. D., Braver T. S., Petersen S. E., 2014. Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain. *Neuron* 83(1), 238-251.
- Chugani H.T., Müller R.A., Chugani D.C., 1996. Functional brain reorganization in children. *Brain Dev.* 18, 347–356.
- Chugani H.T., Jacobs B., 1995. Metabolic recovery in caudate nucleus of children following cerebral hemispherectomy. *Ann Neurol* 36, 794-7.
- Cooper S., 1978. *Cerebellar Stimulation in Man*. Raven Press, New York.
- Cordes D., Haughton V.M., Arfanakis K., Wendt G.J., Turski P.A., Moritz C.H., Quigley M.A., Meyerand M.E., 2000. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 21 (9), 1636–1644.
- Custers J.W.H., van der Net J., Hoijtink H., Wassenberg-Severijnen J.E., Vermeer A., Helden P.J.M., 2002. Discriminative validity of the Dutch Pediatric Evaluation of Disability Inventory. *Arch Phys Med Rehabil* 83, 1437–41.
- Dale AM, Buckner RL., 1997. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Hum Brain Mapp.* 5(5), 329-40.
- Damoiseaux J., Rombouts S., Barkhof F., Scheltens P., Stam C., Smith S. M., Beckmann C., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the national academy of sciences* 103(37), 13848-13853.
- Dancause N, Barbay S, Frost SB, et al., 2005. Extensive cortical rewiring after brain injury. *The Journal of neuroscience* 25(44), 10167-10179.
- de Bode S., Mathern G.W., Bookheimer S., and Dobkin B., 2007. Locomotor training remodels fMRI sensorimotor cortical activations in children after cerebral hemispherectomy. *Neurorehabil. Neural Repair* 21, 497-508.
- Demerens C., Stankoff B., Logak M., Anglade P., Allinquant B., Couraud F., Zalc B., Lubetzki C., 1996. Induction of myelination in the central nervous system by electrical activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 9887–9892.
- De Luca M., Beckmann C., De Stefano N., Matthews P., Smith S. M., 2006. Fmri resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 29(4), 1359-1367.
- De Smet H.J., Paquier P., Verhoeven J., Marien P., 2013. The cerebellum: its role in 412 language and related cognitive and affective functions. *Brain Lang.* 127(3), 334-42. doi: 10.1016/j.bandl.2012.11.001
- Devlin A.M., Cross J.H., Harkness W., Chong W.K., Harding B., Vargha-Khadem F., Neville B.G., 2003. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 126, 556-566.
- Dhollander T.R.D., Connelly A., 2016. Unsupervised 3-tissue response function estimation from single-shell or multi-shell diffusion MR data without a co-registered T1 image. In: *ISMRM Workshop on Breaking the Barriers of Diffusion MRI*
- Dietz V., 2003. Spinal cord pattern generators for locomotion. *Clin. Neurophysiol.* 114, 1379–1389.

- Dietz V., Müller R., Colombo G., 2002. Locomotor activity in spinal man: significance of afferent input from joint and load receptors. *Brain* 125, 226–34.
- Duysens J., van de Crommert H.W.A.A., 1998. Neural control of locomotion. Part 1: the central pattern generator from cats to humans. [Review]. *Gait Posture* 7, 131–41.
- Eyre J.A., Taylor J.P., Villagra F., et al., 2001. Evidence of activitydependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology* 57,1543–1554.
- Farmer S.F., Ingram D.A., and Stephens J.A. (1990). Mirror movements studied in a patient with Klippel–Feil syndrome. *J. Physiol. (Lond)* 428, 467–484.
- Farrell J. A., Landman B. A., Jones C. K., Smith S. A., Prince J. L., van Zijl P. C., et al., 2007. Effects of signal-to-noise ratio on the accuracy and reproducibility of diffusion tensor imaging derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5T. *J. Magn. Reson. Imaging* 26, 756–767.
- Fox MD, Raichle ME., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 700–711. (doi:10.1038/nrn2201)
- Frank L.R, 2001. Anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI, *Magn Reson Med* 45 (2001), 935–939.
- Freund H.J., 1987. Abnormalities of motor behaviour after cortical lesions in humans. In: Plum F (ed) *Handbook of physiology: the nervous system*. S. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 763-810.
- Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.P., Frith C.D., Frackowiak R.S.J., 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210.
- Friston K.J., 1998. The disconnection hypothesis. *Schizophr. Res.* 30(2), 115–125.
- Friston K.J., Josephs O., Zarahn E., Holmes A.P., Rouquette S. and Poline J.-B., 2000. To Smooth or Not to Smooth? Bias and Efficiency in fMRI Time-Series Analysis. *NeuroImage* 12, 196–208
- Friston K.J., Ashburner J., Kiebel S.J., Nichols T.E., Penny W.D., 2007. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press.
- Friston K.J., 2011. Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity* 1(1), 13-36.
- Fox M.D., Raichle M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 700–711.
- Govindan R.M., Chugani H.T., Luat A.F., Sood S., 2010. Presurgical prediction of motor functional loss using tractography. *Pediatr Neurol.* 43(1), 70-2. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.02.004.
- Govindan R.M., Brescoll J., Chugani H.T., 2012. Cerebellar pathway changes following cerebral hemispherectomy. *J Child Neurol.* 28(12), 1548-54. doi: 10.1177/0883073812455101.
- Griessenauer C.J., Salam S., Hendrix P., Patel D.M., Tubbs R.S., Blount J.P., Winkler P.A., 2015. Hemispherectomy for treatment of refractory epilepsy in the pediatric age group: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr.* 15(1), 34-44. doi: [10.3171/2014.10.PEDS14155](https://doi.org/10.3171/2014.10.PEDS14155).
- Haley S.M., Coster W.J., Ludlow L.H., Haltiwanger J.T., Andrellos P.J., 1992. *Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI)*. Boston (MA). Center for Rehabilitation Effectiveness, Boston University.
- Hallet M., Cohen L.G., Pascual-Leone A., Brasil-Neto J., Wassermann E.M., 1993. Cammarota A.N., Plasticity of the Human Motor Cortex. In Thilman A. F., Burke D. J., Rymer W. Z. (Eds.). *Spasticity: Mechanisms and Management*. Heidelberg, Germany. Springer-Verlag
- Hamiwka L., Jayakar P., Resnick T., et al., 2005. Surgery for epilepsy due to cortical malformations: ten-year follow-up. *Epilepsia* 46, 556–560.
- Hagmann P., Kurrant M., Gigandet X., Thiran P., Wedeen V. J., Meuli R., Thiran J.-P., 2007. Mapping Human Whole-Brain Structural Networks with Diffusion MRI. *PLoS ONE*, 2, e597.
- Hermann B., Meador K.J., Gaillard W.D., Cramer J.A., 2010. Cognition across the lifespan: antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy Behav.* 17, 1–5.

- Hicks S.P., D'Amato C.J., 1970. Motor-sensory and visual behavior after hemispherectomy in newborn and mature rats. *Exp. Neurol.* 29, 416–438.
- Hihara S, Notoya T, Tanaka M, et al., 2006. Extension of corticocortical afferents into the anterior bank of the intraparietal sulcus by tool-use training in adult monkeys. *Neuropsychologia.* 2006;44(13):2636-2646.
- Holloway V., Gadian D.G., Vargha-Khadem F., Porter D.A., Boyd S.G., and Connell A., 2000. The reorganization of sensorimotor function in children after hemispherectomy. A functional MRI and somatosensory evoked potential study. *Brain* 12, 2432-2444.
- Holmes G., 1939. The cerebellum of man. *Brain.* 62, 1–30.
- Holmes G., 1991. Do seizures cause brain damage? *Epilepsia.* 32:S14-S28.
- Honda N., Matuoka T., Sawada Y., Nakano N., Suwen L., Higashimoto Y., Fukuda K., Ohgi S., Kato A., 2010. Reorganization of sensorimotor function after functional hemispherectomy studied using near-infrared spectroscopy. *Pediatr. Neurosurg.* 46, 313-317.
- Hovda D.A., Chugani H.T., Villablanca J.R., 1991. Lack of asymmetry in cerebral glucose metabolism in neonatal as compared to adult cerebral hemispherectomized cats. *Soc Neurosci Abstr.* 17, 894.
- Hubel DH, Wiesel TN. 1959. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol (Lond)* 148:574–591.
- Hubel DH, Wiesel TN. 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol (Lond)* 160:106–154.
- Hubel DH, Wiesel TN. 1979. Brain mechanisms of vision. *Sci Am* 241(3):150–162.
- Huettel S.A., Song A.W., McCarthy G., 2004. *Functional magnetic resonance imaging.* Sinauer Associates, Sunderland, MA USA.
- Ishibashi T., Dakin K.A., Stevens B., Lee P.R., Kozlov S.V., Stewart C.L., Fields R.D., 2006. Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses. *Neuron* 49, 823–832.
- James W., 1980. *The Principles of Psychology.* Dover, New York. pág. 98.
- Jenkinson M., Pecheux M., and Smith, S.M., 2005. BET2: MR-based estimation of brain, skull and scalp surfaces. In *Eleventh Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2005*
- Jeurissen B., A. Leemans A., Tournier J.-D., Jones D.K., Sijbers J., 2010. Estimating the number of fiber orientations in diffusion MRI voxels: A constrained spherical deconvolution study, *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Stockholm, Sweden*, pp. 573.
- Jeurissen B., Tournier J.D., Dhollander T.; Connelly A., Sijbers J., 2014. Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. *NeuroImage* 103, 411-426
- Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, Leemans A., 2017. Diffusion MRI Fiber tractography of the brain. *NMR Biomed.*, e3785. <https://doi.org/10.1002/nbm.3785>
- Jiang T., He Y., Zang Y., Weng X., 2004. Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task. *Hum. Brain Mapp.* 22 (1), 63–71.
- Jianming J, 1998. *Electromagnetic Analysis and Design in Magnetic Resonance Imaging.* CRC Press. ISBN 084939693X, 9780849396939.
- Johansen-Berg H., 2007. Structural plasticity: rewiring the brain. *Curr Biol.*17(4), R141-144.
- Jonas R., Nguyen B., Hu B., et al., 2004. Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology* 62, 1713–1721.
- Jones, D.K., Pierpaoli, C., 2005a. Confidence mapping in diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography using a bootstrap approach. *Magn. Reson. Med.* 53, 1143–1149
- Jones D.K., 2010b. Challenges and limitations of quantifying connectivity in the human brain in vivo with diffusion MRI. *Imaging Med.* 2, 341–355.

- Jones D.K., Knösche T.R., Turner R., 2013. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI, In *NeuroImage* 73, 239-254. ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.081>.
- Jueptner M., Weiller C., 1995. Review: Does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *NeuroImage* 2(2, Part A), 148-156. ISSN 1053-8119.
- Kaden, E., Knösche, T.R., Anwander, A., 2007. Parametric spherical deconvolution: inferring anatomical connectivity using diffusion MR imaging. *NeuroImage* 37, 474-488.
- Kalcher K., Boubela R.N., Huf W., Bartova L., Kronnerwetter C., Derntl B., Nasel C., Moser E., 2014. The Spectral Diversity of Resting-State Fluctuations in the Human Brain. *PLoS One* 9 (4), e93375.
- Karahanoglu F.I., Van De Ville D., 2015. Transient brain activity disentangles fMRI resting-state dynamics in terms of spatially and temporally overlapping networks. *Nat. Commun.* 6, 7751.
- Kawaguchi S., Yamamoto T., Samejima A., Itoh K., Mizuno N., 1979. Morphological evidence for axonal sprouting of cerebellothalamic neurons in kittens after neonatal hemispherectomy. *Exp. Brain Res.* 35, 511-518.
- Khalsa S., Mayhew S.D., Chechlacz M., Bagary M., Bagshaw A.P., 2013. The structural and functional connectivity of the posterior cingulate cortex: comparison between deterministic and probabilistic tractography for the investigation of structure-function relationships. *NeuroImage* 102, 118-127.
- Kim S-G, Ogawa S., 2012. Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 32, 1188-1206.
- Küpper H., Kudernatsch M., Pieper T., Groeschel S., Tournier J.D., Raffelt D., Winkler P., Holthausen H., Staudt M., 2016. Predicting hand function after hemidisconnection. *Brain* 139(9), 2456-2468. <https://doi.org/10.1093/brain/aww170>.
- Lawrence D.G., Kuypers HGJM., 1968a. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain* 91, 1-14
- Lawrence DG, Kuypers HGJM., 1968b. The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brainstem pathways. *Brain* 91, 15-36
- Le Bihan D, Urayama S, Aso T, Hanakawa T, Fukuyama H., 2006. Direct and fast detection of neuronal activation in the human brain with diffusion MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(21), 8263-8268.
- Le Bihan D., 2003. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci.* 4(6), 469-480.
- Lettori D., Battaglia D., Sacco A., et al., 2008. Early hemispherectomy in catastrophic epilepsy: a neuro-cognitive and epileptic long-term followup. *Seizure* 17, 49-63.
- Li A., Yetkin F.Z., Cox R., Haughton V.M., 1996. Ipsilateral hemisphere activation during motor and sensory tasks. *AJNR AM J Neuroradiol.* 17, 651-5.
- Li K., Guo L., Nie J., et al., 2009. Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. *Comput Med Imaging Graph* 33, 131-139.
- Liang Z.P., Lauterbur P.C., 2000. Principles of Magnetic Resonance Imaging, A Signal Processing Perspective, IEEE Press Series on Biomedical Engineering. ISBN 0-8194-3516-3
- Maehara T., Shimizu H., Kawai K., et al., 2002. Postoperative development of children after hemispherectomy. *Brain Dev.* 24, 155-160.
- Maldjian J.A., Laurienti P.J., Kraft R.A., Burdette J.H., 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* 19, 1233-1239.
- Marr D., 1969. A theory of cerebellar cortex. *J Physiol.* 202, 437-470.

- McAuliffe M.J., Lalonde F.M., McGarry D., Gandler W., Csaky K., Trus B.L., 2001. Medical Image Processing, Analysis & Visualization In Clinical Research. IEEE COMPUTER-BASED MEDICAL SYSTEMS (CBMS), 381-386.
- Meoded A., Faria A.V, Hartman A. L, Jallo G.I, Mori S., Johnston M.V, Huisman T.A., Poretti A., 2016. Cerebral Reorganization after Hemispherectomy: A DTI Study. AJNR Am. J. Neuroradiol. 37, 924-931.
- Moosa A. N., Jehi L., Marashly A., Cosmo G., Lachhwani D., Wyllie E., Kotagal P., Bingaman W. Gupta A., 2013. Long-term functional outcomes and their predictors after hemispherectomy in 115 children. Epilepsia 54(10), 1771-1779. doi: [10.1111/epi.12342](https://doi.org/10.1111/epi.12342)
- Mori S., Crain B.J., Chacko V.P., van Zijl P.C., 1999. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. Ann Neurol. 45, 265-9.
- Mori S, Kaufmann WE, Pearlson G, et al. In vivo visualization of human neural pathways by magnetic resonance imaging. Ann Neurol. 2000;47(3):412-414.
- Mori S., van Zijl PC. 2002. Fiber tracking: principles and strategies – a technical review. NMR Biomed 15(7-8), 468-480.
- Mori S., Wakana S., Nagae-Poetscher L.M., Van Zijl P.C., 2005. MRI Atlas of Human White Matter. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands.
- Morris, D.M., Embleton, K.V., Parker, G.J., 2008. Probabilistic fibre tracking: differentiation of connections from chance events. Neuroimage 42 (4), 1329.
- Muller D, Nikonenko I, Jourdain P, Alberi S., 2002. LTP, memory and structural plasticity. Current molecular medicine 2(7), 605-611.
- Müller K., Kass-Iliyya F., and Reitz M., 1997. Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation. Ann. Neurol, 42, 705-711.
- Murphy K., Birn R.M., Bandettini P.A., 2013. Resting-state fMRI confounds and cleanup. Neuroimage 80, 349–359.
- Netz J., Lammers T., Homberg V., 1997. Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. Brain 120, 1579–1586.
- Niazy R.K., Xie J., Miller K., Beckmann C.F., Smith S.M., 2011. Spectral characteristics of resting state networks. Prog. Brain Res. 193, 259–276.
- Nyberg-Hansen R., Rinvik E., 1963. Some comments on the pyramidal tract, with special reference to its individual variations in man. Acta Neurol. Scand. 39, 1–30.
- Ogawa S, Lee T-M, Kay AR, Tank DW., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA 87, 9868-72.
- Olmstead C.E., Villablanca J.R., 1979. Effects of caudate nuclei or frontal cortical ablations in cats and kittens: paw usage. Exp. Neurol. 63(3), 559-72.
- Otte W. M., van der Marel K., van Meer M. P. A., van Rijen P. C., Gosselaar P. H., Braun K. P. J., Dijkhuizen R. M., 2015. Altered contralateral sensorimotor system organization after experimental hemispherectomy: a structural and functional connectivity study. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 35(8), 1358–1367. <http://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.101>
- Pauling L., Coryell C.D., 1936. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. Proc Natl Acad Sci U S A. 22(4), 210–216.
- Pascoal T., Paglioli E., Palmiini A., Menezes R., Staudt M., 2013. Immediate improvement of motor function after epilepsy surgery in congenital hemiparesis. Epilepsia. 54(8), e109-11. doi: 10.1111/epi.12244.
- Penfield W.; Boldrey E., 1937. Somatic Motor And Sensory Representation In The Cerebral Cortex Of Man As Studied By Electrical Stimulation. Brain. 60 (4), 389-443. [doi:10.1093/brain/60.4.389](https://doi.org/10.1093/brain/60.4.389).
- Penfield W, Rasmussen T., 1950. The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function. Macmillan New York.

- Petridou N., Gaudes C.C., Dryden I.L., Francis S.T., Gowland P.A., 2013. Periods of rest in fMRI contain individual spontaneous events which are related to slowly fluctuating spontaneous activity. *Hum. Brain Mapp.* 34, 1319–1329.
- Pilato F., Dileone M., Capone F., Profice P., Caulo M., Battaglia D., Ranieri F., Oliviero A., Florio L., Graziano A., Di Rocco C., Massimi L., Di Lazzaro V., 2009. Unaffected motor cortex remodeling after hemispherectomy in an epileptic cerebral palsy patient. A TMS and fMRI study. *Epilepsy Res.* 85, 243-251.
- Polders D.L., Leemans A., Hendrikse J., Donahue M.J., Luijten P.R., Hoogduin J.M., 2011. Signal to noise ratio and uncertainty in diffusion tensor imaging at 1.5, 3.0 and 7.0 Tesla. *J.Magn.Reson.Imaging* 33, 1456–1463.
- Poline J-B., Brett M., 2012. The general linear model and fMRI: Does love last forever? *NeuroImage* 62, 871–880
- Ptito A., Leh S.E., 2007. Neural substrates of blindsight after hemispherectomy. *Neuroscientist* 13, 506–518.
- Ramantani G., Kadish N.E., Brandt A., Strobl K., Stathi A., Wiegand G., Schubert-Bast S., Mayer H., Wagner K., Korinthenberg R., Stephani U., van Velthoven V., Zentner J., Schulze-Bonhage A., Bast T., 2013. Seizure control and developmental trajectories after hemispherotomy for refractory epilepsy in childhood and adolescence. *Epilepsia* 54, 1046–1055.
- Ramnani N., 2012. Frontal lobe and posterior parietal contributions to the cortico-cerebellar system. *Cerebellum*. 11(2), 366-83.
- Reid L. B., Sale M. V., Cunningham R., Mattingley J. B., Rose S. E., 2017. Brain changes following four weeks of unimanual motor training: Evidence from fMRI-guided diffusion MRI tractography. *Hum. Brain Mapp.*, 38: 4302–4312. doi:10.1002/hbm.23514
- Reier P. J., Bregman B. S., Wujek J. R., 1986. Intraspinal transplantation of embryonic spinal cord tissue in neonatal and adult rats. *J. Comp. Neurol.* 247, 275–296. doi:10.1002/cne.902470302
- Reinholdson J., Olsson I., Edelvik A., et al., 2015. Long-term follow-up after epilepsy surgery in infancy and early childhood—a prospective population based observational study. *Seizure* 30, 83–89.
- Roth M., Decety J., Raybaudi M., Massarelli R., Delon-Martin C., Segebarth C., Morand S., Gemignani A., Décorps M., Jeannerod M., 1996. Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport*. 7(7), 1280-4.
- Roy C.S., Sherrington C.S., 1890. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*. 11(1-2): [85]-108, 158-7-158-17.
- Samargia S.A., Kimberley T.J., 2009. Motor and cognitive outcomes in children after functional hemispherectomy. *Pediatr. Phys. Ther.* 21(4), 356-61. doi: [10.1097/PEP.0b013e3181bf710d](https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e3181bf710d).
- Sandrone S., Bacigaluppi M., Galloni M.R., Cappa S.F., Moro A., Catani M., Filippi M., Monti M.M., Perani D., Martino G., 2014. Weighing brain activity with the balance: Angelo Mosso's original manuscripts come to light. *Brain*. 137(Pt 2):621-33. doi: [10.1093/brain/awt091](https://doi.org/10.1093/brain/awt091)
- Schirner M., Rothmeier S., Jirsa V.K., McIntosh A.R., Ritter P., 2015. An automated pipeline for constructing personalized virtual brains from multimodal neuroimaging data. *NeuroImage* 117, 343-357, [10.1016/j.neuroimage.2015.03.055](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.055)
- Sebastianelli L., Versace V., Taylor A., Brigo F., Nothdurfter W., Saltuari L., Trinka E., Nardone R., 2017. Functional reorganization after hemispherectomy in humans and animal models: What can we learn about the brain's resilience to extensive unilateral lesions?. *Brain Res Bull.* 131, 156-167. doi: [10.1016/j.brainresbull.2017.04.005](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.04.005).

- Shan ZY, Wright MJ, Thompson PM, McMahon KL, Blokland GG, de Zubicaray GI, Martin NG, Vinkhuyzen AA, Reutens DC., 2014. Modeling of the hemodynamic responses in block design fMRI studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 34(2), 316-24.
- Singh L.N., Higano S., Takahashi S., Abe Y., Sakamoto M., Kurihara N. et al., 1998. Functional MR imaging of cortical activation of the cerebral hemispheres during motor tasks. *AJNR Am j Neuroradiol.* 19, 275-80.
- Smith SM., 2002. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3):143-155.
- Smith S.M., Jenkinson M., Woolrich M.W., Beckmann C.F., Behrens T.E., Johansen-Berg H., Bannister P.R., De Luca M., Drobnjak I., Flitney D.E., Niazy R., Saunders J., Vickers J., Zhang Y., De Stefano N., Brady J.M., Matthews P.M., 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23, S208–S219
- Smith SM, Fox P. T., Miller K. L., Glahn D. C., Fox P. M., Mackay C. E., Filippini N., Watkins K. E., Toro R., Laird A. R., et al., 2009. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(31), 13040-13045.
- Smith R.E., Tournier J.-D., Calamante F., Connelly, A., 2013. SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *NeuroImage* 67, 298–312.
- Smitha KA, Akhil Raja K, Arun KM, et al., 2017. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J.* 30(4): 305–17.
- Snell R.S., 2007. *Neuroanatomía Clínica -6ª ed.* Buenos Aires, Argentina. Ed. Médica Panamericana.
- Sokolov A. A., Miall R. C., Ivry R. B., 2017. The cerebellum: adaptive prediction for movement and cognition. *Trends Cogn. Sci.* 21, 313–332. doi: 10.1016/j.tics.2017.02.005
- Soares J.M., Marques P., Alves V., Sousa. N. , 2013. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Front. Neurosci.* 7, 31
- Sporns, O., Tononi, G., Kotter, R., 2005. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, 1, e42.
- Stejskal E.O., Tanner J.E., 1965. Spin diffusion measurements: spin-echo in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys* 42, 288-292.
- Stoodley C.J., 2012. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging 478 studies. *Cerebellum* 11 (2), 352–365.
- Strother S.C., 2006. Evaluating fMRI preprocessing pipelines. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 25, 27–41.
- Souirti Z., Sghir A., Belfkih R., Messouak O., 2016. Focal drug-resistant epilepsy: Progress in care and barriers, a Moroccan perspective. *Journal of Clinical Neuroscience.* 34, 276-280
- Takahashi M., Vattanajun A., Umeda T., Isa K., Isa T., 2009. Large-scale reorganization of corticofugal fibers after neonatal hemidecortication for functional restoration of forelimb movements. *Eur. J. Neurosci.* 30, 1878-1887.
- Taub E., Uswatte G., Elbert T., 2002. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 228–36.
- Thomas C, Baker CI., 2013. Teaching an adult brain new tricks: a critical review of evidence for training-dependent structural plasticity in humans. *Neuroimage.* 73, 225-236.
- Tournier J.-D., Calamante F., Gadian D.G., Connelly A., 2004. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage* 23, 1176-1185
- Tournier J.-D., Calamante F., Connelly A., 2007. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage* 35, 1459-1472
- Tournier J.-D., Calamante F., Connelly A., 2009. How many diffusion gradient directions are required for HARDI? *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Hawai'i, USA*, pp. 358.

- Tournier J.D., Mori S., Leemans A., 2011. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn. Reson. Med.* 65, 1532–1556.
- Tournier J-D, Calamante F, Connelly A., 2012. MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *Int J Imaging Syst Technol* 22, 53–66.
- Tuch D.S., Reese T.G., Wiegell M.R., Makris N., Belliveau J.W., Wedeen V.J., 2002. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity, *Magn Reson Med* 48, 577–582.
- Tzourio-Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D., Crivello F., Etard O., Delcroix N., Mazoyer B., Joliot M., 2002. Automated Anatomical Labeling of activations in SPM using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*. 15 (1), 273–289. PMID 11771995. doi: [10.1006/nimg.2001.0978](https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978).
- van den Heuvel M.P., Hulshoff Pol H.E., 2010. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 20, 519–534.
- van Empelen R., Jennekens-Schinkel A., Buskens E., Helden P.J., van Nieuwenhuizen, 2004. Functional consequences of hemispherectomy. *Brain* 127, 2071–2079.
- Vaughan J.T., Griffiths J.R., 2012. RF Coils for MRI. Wiley Blackwell. ISBN: 978-0-470-77076-4
- Veraart J., Fieremans E., Novikov D.S., 2016a. Diffusion MRI noise mapping using random matrix theory. *Magn. Res. Med.* 76(5), 1582-1593. doi: 10.1002/mrm.26059
- Veraart J., Novikov D.S., Christiaens D., Ades-aron B., Sijbers J., Fieremans, E., 2016b. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *NeuroImage* 142, 394-406. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.08.016
- Villablanca J.R., Hovda D.A., 2000. Developmental neuroplasticity in a model of cerebral hemispherectomy and stroke. *Neuroscience*. 95, 625-637.
- Wakamoto H, Eluvathingal TJ, Makki M, et al., 2006. Diffusion tensor imaging of the corticospinal tract following cerebral hemispherectomy. *J Child Neurol*. 21, 566 –571.
- Wang L., Yu C., Chen H., Qin W., He Y., Fan F., Zhang Y., Wang M., Li K., Zang Y., Woodward T.S., Zhu C., 2010. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *133(Pt 4)*, 1224-38. doi: 10.1093/brain/awq043.
- Wassermann E.M., Pascual-Leone A., Hallett M., 1994. Cortical motor representation of the ipsilateral hand and arm. *Exp Brain Res*. 100(1):121-32.
- Waxman S.G., 1988. Functional recovery in diseases of the nervous system. *Adv. Neurol.* 47, 1–7.
- Wedeen V. J., Wang R. P., Schmahmann J. D., Benner T., Tseng W. Y., Dai G., Pandya D. N., Hagmann P., D’Arceuil H., De Crespigny A. J., 2008. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers. *Neuroimage* 41, 1267-77.
- Wieser H.G., Henke K., Zumsteg D., Taub E., Yonekawa Y., Buck A., 1999. Activation of the left motor cortex during left leg movements after right central resection. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 67, 487–91.
- Whishaw I.Q., Kolb, B., 1988. Sparing of skilled forelimb reaching and corticoespal projections after neonatal motor cortex removal or hemidecortication in the rat: support for the Kennard doctrine. *Brain Res.* 451, 97-114.
- Yakovlev P.I., Lecours A.R., 1967. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Minkowski, A. (Ed.), *Regional Development of the Brain in Early Life*. Blackwell Scientific, Oxford, pp. 3–70.
- Yang E, Nucifora PG, Melhem ER., 2011. Diffusion MR imaging: basic principles. *Neuroimaging Clin N Am.* 21, 1--25.
- Zatorre R.J., Fields R.D., Johansen-Berg H., 2012. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci*, 15, 528 – 536. doi:10.1038/nn.3045.

- Zhang Y., Brady M., Smith S., 2001. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imag* 20(1), 45-57.
- Zhang J., Mei S., Liu Q., Liu W., Chen H., Xia H., Zhou Z., Wang L., and Li Y., 2013. fMRI and DTI assessment of patients undergoing radical epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 104, 253-263.