

NEUROPLASTICIDAD

Dr. Pablo Celnik *, Dr. Leonardo Cohen L. G. **

* SECCIÓN DE NEUROREHABILITACIÓN, FLENI.

** HUMAN CORTICAL PHYSIOLOGY UNIT, NINDS,
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

INTRODUCCION

Clásicamente, las neurociencias consideraron al cerebro como una estructura rígida y prácticamente inmodificable. Sin embargo en las décadas del '60-'70 con un conocimiento más detallado de las sinapsis; el hallazgo de los factores de crecimiento neuronal (NGF) como moléculas producidas en el cerebro adulto, llevando a la hipótesis que puede continuar teniendo efectos tróficos aún en el cerebro maduro (1); la demostración de "sprouting" (brotes axonales nuevos) en el cerebro (2, 3); y el hallazgo de que el LTP (long term potentiation) puede ser inducido con la estimulación en el hipocampo mejorando así la transmisión sináptica (4), contribuyeron a cambiar esta idea previa, y estimularon la investigación para comprender los fenómenos de plasticidad cerebral.

El cerebro experimenta cambios constantes y estos cambios son modelados por las experiencias. La cóclea (5), la retina (6, 7) y la representación de la piel (8, 9, 10, 11) a nivel cortical muestran reorganización luego de la deafferentación. En el sistema somatosensitivo, se ha detectado reorganización cortical luego de la interrupción y reconexión de nervios periféricos (12), luego de conectar dos nervios periféricos, luego de la unión de dos dedos (13), luego de experimentos de condicionamiento, por ejemplo, en detectar superficies de distintas características (14), o al tomar un "joystick" que genera distintas presiones sobre los dedos de la mano (15), o luego de experimentos de discriminación de distintas intensidades de vibración (16). En el sistema motor, se ha detectado reorganización cortical luego de la interrupción de nervios (17), al modificarse la posición de un miembro (18), secundaria a la es-

timulación magnética repetitiva (19), luego de lesiones focales de la corteza motora (20), con la práctica de tomar objetos pequeños (21), y en el entrenamiento de fijación y aproximación a objetos (22).

Por lo tanto, el cerebro adulto de los mamíferos tiene la habilidad de reorganizarse y adaptarse para compensar lesiones o cambios que pueden ocurrir en el medio. A este proceso se lo llama *Neuroplasticidad*.

MECANISMOS DE PLASTICIDAD NEURONAL

A los fenómenos plásticos se los puede dividir en dos niveles de organización, uno fisiológico y otro anatómico. Esta clasificación es arbitraria, dado que los cambios fisiológicos reflejan procesos moleculares y celulares, los cuales en muchos casos, tienen concomitantemente cambios anatómicos observables.

Mecanismos anatómicos:

Estos implican modificaciones en la estructura neuronal. Por este motivo, estos cambios tienden a ser más permanentes y a tardar más tiempo en desarrollarse que los cambios fisiológicos. Entre los mecanismos más relevantes se encuentran:

1. Supersensibilidad por denervación:

Esta ha sido mayormente estudiada a nivel de la unión neuromuscular, donde una pérdida de actividad eléctrica en el músculo genera un aumento en el número de receptores para la acetil-

colina (ACh) (23) (figura 1). Este proceso se ha demostrado que ocurre en otras áreas del SNC, por ejemplo en animales modelos de enfermedad de Parkinson, donde una disminución de L-dopa, genera en forma secundaria un aumento de receptores (24). La supersensibilidad por denervación en los ganglios de la base, es la que se postu-

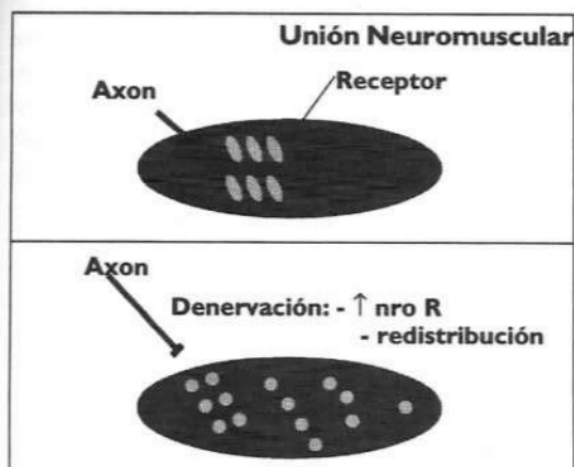


Figura 1: Supersensibilidad por denervación. La lesión de un axón produce en la postsinapsis un aumento en el número y distribución de receptores (R).

la como la generadora de los fenómenos diskínicos secundarios a la medicación en el paciente con enfermedad de Parkinson. Este mecanismo compensatorio puede tener un rol importante en la recuperación de algunas patologías. Por ejemplo en los pacientes que sufren un traumatismo encéfalo craneano (TEC) con lesión axonal difusa (DAI), en la que existe una destrucción parcial de algunas vías, las fibras indemnes podrán generar cambios compensatorios por este mecanismo de supersensibilidad.

2. Cambios en el árbol dendrítico:

La pérdida de inervación resulta en alteración de la morfología neuronal post-sináptica pudiendo incluir pérdida de espinas dendríticas, reducción del árbol dendrítico y atrofia de la neurona post-sináptica, dependiendo de cuantas otras sinapsis aferentes tenga esa neurona (25). Asimismo, si una neurona recibe aferencias de dos neuronas y sólo hay denervación de una de ellas, el árbol dendrítico que se atrofiará será solamente la sección que dejó de recibir estímulos (figura 2).

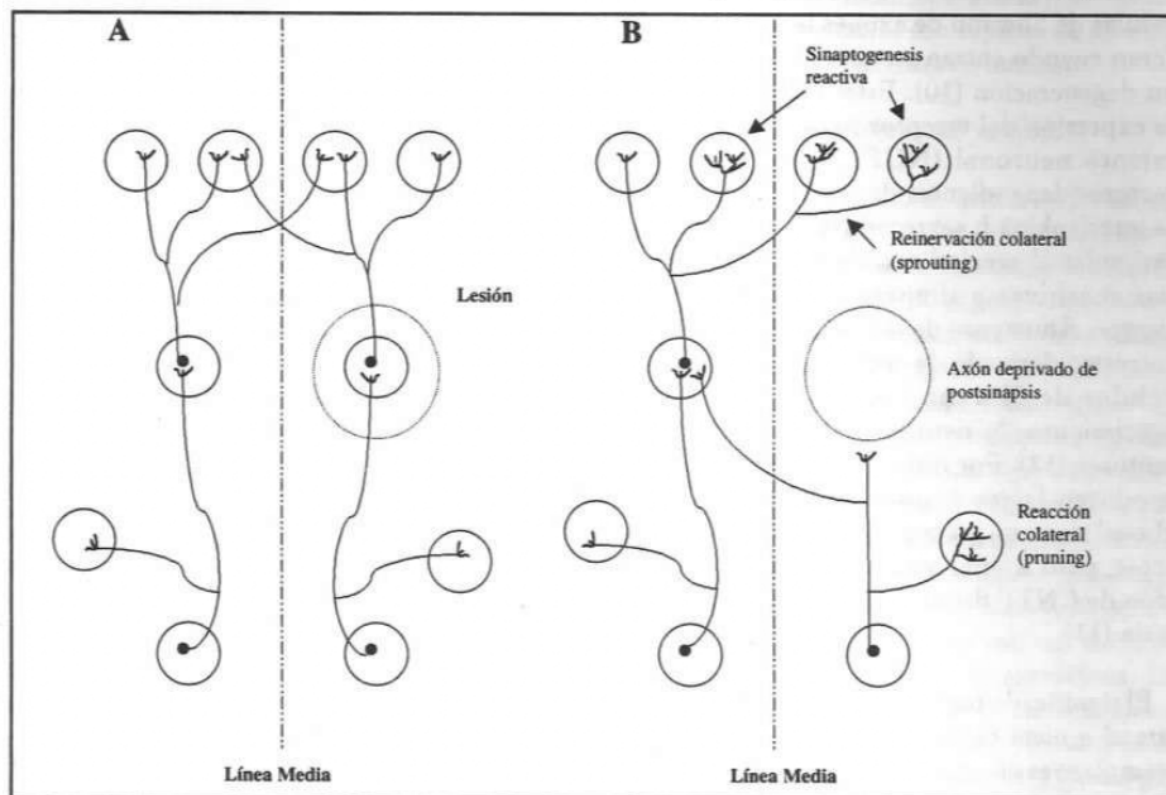


Figura 2: Representación esquemática de un circuito neuronal, y los cambios que suceden luego de la deafferentación. A) circuito neuronal simétrico con lesión unilateral en la segunda neurona. B) cambios que suceden luego de la aparición de una lesión. El axón que pierde su postsinapsis, realiza nuevas conexiones a través de "sprouting" colateral, al mismo tiempo, otras colaterales del mismo axón reaccionan aumentando el número de botones sinápticos (pruning). Por último, el circuito contralateral desarrolla nuevas sinapsis a través de reinervación colateral para mantener la función de la vía lesionada y evitar la degeneración de las neuronas deaferentadas.

Este es el caso de neuronas donde el árbol dendrítico está segregado por sus aferencias (26).

3. Reinervación colateral (*collateral sprouting*):

La reinervación colateral comprende el crecimiento de dendritas de neuronas indemnes, limitada a pequeñas distancias, generalmente dentro de la sustancia gris. Este mecanismo se conoce muy bien a nivel neuromuscular, donde la deaferentación parcial induce a la generación de colaterales que reinervan el territorio abandonado (27) (figura 2). Este mismo fenómeno se halla en modelos experimentales como en las lesiones medulares y de raíz posterior en gatos y monos (28). También ha sido observado en el cerebro a nivel del núcleo septal (29). En todos los casos la reinervación colateral tiene un crecimiento limitado, llegando en la mayoría de los casos a los 250 micrones y en algunos a los 2 a 3 milímetros. El mecanismo que induce la generación de reinervación colateral no es bien conocido. Las células de Schwann de axones lesionados proliferan cuando entran en contacto con axolema en degeneración (30). Estas células aumentan la expresión del receptor para factor de crecimiento neuronal (NGF), y en respuesta a factores dependientes de macrófagos como es la interleukina I, segregan NGF, la cual puede estimular el crecimiento de axones de neuronas sensitivas y simpáticas (31). Al mismo tiempo el aumento de la síntesis de factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) por las células de Schwann también influye en el crecimiento de neuronas sensitivas pero no motoras (32). Por último estas mismas células producen factor neurotrófico ciliar (CNTF), el cual tiene un efecto sobre las neuronas motoras, pero a diferencia del NGF, la producción de CNTF disminuye en respuesta a la injuria (33).

El significado funcional de la reinervación colateral a nivel cerebral no es claro. Cuando el reemplazo es ofrecido por neuronas de otras vías, y por ende con otra función, probablemente el significado no sea bueno, mientras que cuando la lesión es una alteración parcial de una vía, como es el caso de DAI, la reinervación probablemente proporcionará una recuperación significativa.

4. Regeneración:

La regeneración no ocurre en gran medida en forma espontánea, pudiendo llegar a recorrer pequeñas distancias como es el caso de la reinervación lateral. Aguayo y col. han hecho énfasis en el hecho que los axones del SNC no se regeneran, no por una incapacidad intrínseca, sino por estar inhibidos por una serie de factores en el medio (34). Es así que se conocen en la actualidad una numerosa cantidad de moléculas que tienen un efecto inhibitorio y otras estimulantes de la regeneración. Del balance que se encuentre en el medio entre factores inhibitorios y estimulantes dependerá que se produzca regeneración o no. Entre los principales factores que inhiben la regeneración se mencionan: 1) el factor colapsador de los conos de crecimiento (growth cone collapsing factor), 2) las moléculas derivadas de la matriz extracelular de los astrocitos (tenascin, ketasan sulfate y proteoglycan) y 3) los efectos mecánicos de la cicatriz astrogliar.

Mecanismos fisiológicos

Al contrario de los cambios anatómicos, éstos no implican un cambio estructural, por lo que se desarrollan más rápidamente, y de perpetuarse en el tiempo pueden generar modificaciones anatómicas. Los cambios fisiológicos pueden ocurrir en dos niveles. El primero en la sinapsis y el segundo en los "networks" o redes corticales.

Las modificaciones a nivel sináptico más importantes y estudiadas actualmente son los cambios que inducen modificaciones en la eficacia de la sinapsis. Estos son los fenómenos de *desenmascaramiento* (Unmasking) y de *potenciación a largo plazo* (Long Term Potentiation o LTP) y la *depresión a largo plazo* (Long Term Depresión o LTD). El fenómeno *desenmascaramiento* se refiere a la activación de sinapsis anatómicamente presentes, pero que se encuentran en un estado fisiológico inactivo. Por otro lado el LTP y el LTD implican cambios en el peso o eficacia de una sinapsis en asociación a fenómenos de aprendizaje y memoria relacionados con el desarrollo de una actividad. En pocas palabras, los fenómenos de LTP y LTD resultan de la activación sincronizada témporo-espacialmente de una neurona post-sináptica por otras dos presinápticas. Dependiendo del tipo de estimulación e interacción que exista entre estas 3 neuronas nos en-

contraremos con un fenómeno inhibitorio o excitatorio (35) (figura 3).

Por último, pueden ocurrir modificaciones a nivel de las redes neuronales corticales, encontrándose entre los principales: 1) la recuperación de los fenómenos de diasquisis (definida como la inactivación de áreas corticales alejadas al sitio de la lesión); 2) la actividad de vías parcialmente dañadas; 3) modificaciones en las estrategias de comportamiento, es decir en la forma de desarrollar una actividad específica; 4) cambios en la representación neuronal, ya sea modificaciones en los mapas de representación somatotópica, o el reclutamiento de células que normalmente no desarrollan la misma actividad; y 5) reclutamiento de vías paralelas o subcomponentes, es decir modificación de la interrelación entre funciones corticales y subcorticales, activación de generadores de patrones automáticos, inhibición o desinhibición de grupos de neuronas funcionales, o reclutamiento de redes neuronales que no intervienen en forma corriente en la misma actividad (36).

EJEMPLOS DE PLASTICIDAD FORMAS RAPIDAS DE PLASTICIDAD

Deaferentación transitoria

La deaferentación transitoria secundaria a un bloqueo anestésico o al bloqueo isquémico (inflando un manguito de presión superior a la pre-

sión sistólica por arriba del codo durante 30 a 60 minutos) produce un aumento en la amplitud de los potenciales evocados motores (PEM) de los músculos inmediatamente por arriba del bloqueo y una desaparición de los PEM por debajo del mismo (bloqueo motor) (37). Por lo tanto, el sistema motor en humanos es capaz de facilitar las eferencias motoras en forma rápida y selectiva a los músculos por arriba del nivel de la deaferentación. Este fenómeno es predominantemente mediado a nivel cortical (38, 39, 40).

En otro experimento con diferentes características, se estudió el efecto sobre el mapa de representación cortical del primer músculo interóseo dorsal, cuando se anestesiaba el nervio radial y mediano (41). De esta manera este músculo quedaba en un área de anestesia sensitiva mientras que su inervación motora estaba indemne (mediada por el nervio cubital). Los autores hallaron que el tamaño de la representación cortical de este músculo disminuía al producir la anestesia regional, mientras que el mapa motor para otros músculos también inervados por el cubital pero fuera del área de anestesia no se modificaba. Por lo tanto las aferencias somatosensitivas son capaces de modular los mapas motores eferentes en humanos.

Sincronicidad de las eferencias motoras

En humanos, el intento de activar en forma sincronizada diferentes músculos induce cambios en la representación motora cortical. En este grupo de experimentos los mapas de representación del abductor corto del pulgar (ACP) y el deltoides fue estudiado dos veces por día usando estimulación magnética transcraniana (TMS). Los sujetos fueron entrenados entre las dos sesiones a activar los músculos en estudio en forma simultánea. En días separados, los mismos sujetos desarrollaron una activación de los mismos músculos pero en forma no simultánea. Los mapas del ACP y del deltoides se agrandaron durante los 4 días del estudio y el centro de gravedad para el ACP se desplazó medialmente, y el del deltoides lateralmente, es decir que ambos mapas de representación cortical se acercaron. Por lo tanto, el entrenamiento para modificar el tiempo de ejecución de dos activi-

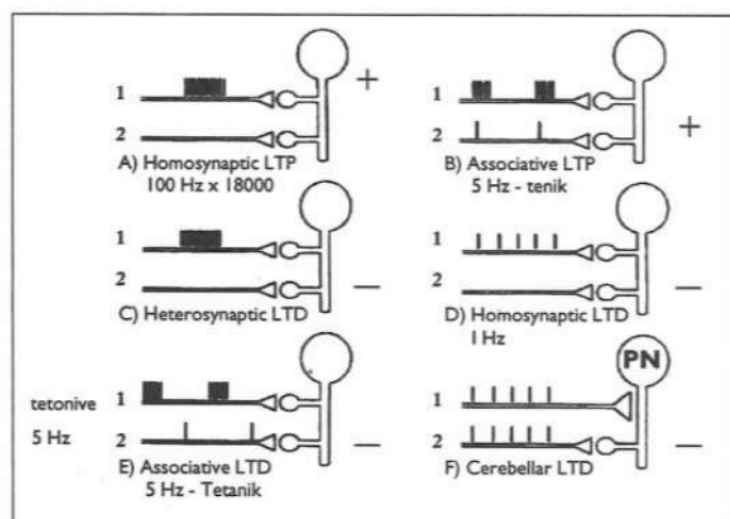


Figura 3: Distintos modelos de Long Term Potentiation (LTP) y Long Term Depresión (LTD). Los símbolos + y - implican un aumento y disminución de la actividad sináptica luego de establecido el fenómeno de LTP y LTD respectivamente. Adaptado de Linden DJ. Long-Term Synaptic Depression in the Mammalian Brain. *Neuron*, 1994. 12:457-472.

dades motoras puede aumentar el área de representación llevando a una mayor superposición, probablemente debido a un aumento de la actividad de las neuronas que excitan ambos músculos (42, 43).

Disminución de la excitabilidad cortical motora con TMS a baja frecuencia

La TMS puede ser una técnica útil para modificar la excitabilidad cortical de la corteza motora humana. En estudios in vitro, la estimulación de las neuronas a una frecuencia de 1Hz se la relacionó con la generación de LTD (35). En un experimento realizado en humanos, se demostró que la estimulación con TMS a la misma frecuencia sobre la corteza motora resulta en una disminución de la amplitud de los PEM para la mano contralateral, mientras que la estimulación con frecuencias más bajas no induce estos cambios (44). Estos hallazgos manifiestan la posibilidad de modificar la excitabilidad de la corteza motora con el uso de estimulación magnética.

Plasticidad dependiente del uso en la representación del movimiento

En un estudio se utilizó la TMS para inducir movimientos aislados y con una misma dirección en el pulgar. Una vez establecida esta dirección, se les solicitó a los participantes de este estudio, que realicen un movimiento repetitivo, con una frecuencia de 1 por segundo durante 5 minutos, en sentido opuesto al inducido primariamente por la TMS. En una segunda etapa, cuando se volvió a inducir movimiento con TMS, se observó que la dirección del movimiento era igual a la practicada y no a la basal. Este hallazgo sugiere que el entrenamiento rápido y transitorio establece un cambio en la red neuronal cortical que representa al pulgar el cual codifica detalles cinemáticos del movimiento practicado. Así, aun movimientos simples realizados repetidamente pueden inducir cambios plásticos en la representación cortical del movimiento (45). Además, este experimento sugiere que la corteza motora primaria puede mantener un trazo de memoria de los movimientos recientemente practicados. Este fenómeno puede ser la razón para el efecto benéfico de la práctica en músicos y atletas (46).

Plasticidad dependiente del uso en la representación de mapas corticales

El proceso de adquirir una habilidad motora a través de la práctica de movimientos complejos está

asociado a la plasticidad neuronal. Aprender a tocar sobre el piano una secuencia compleja de movimientos a lo largo de 5 días resulta en cambios significativos en la representación de los músculos comprometidos en esa actividad. En un experimento a un grupo de sujetos se les indicó que realicen una secuencia fluida, sin pausas, sin saltar ninguna tecla y manteniendo el intervalo entre movimientos constante y la velocidad de presión sobre la tecla igual. Durante el curso de los 5 días, los sujetos aprendieron a tocar esta secuencia en forma significativa. Al mismo tiempo con la mejoría de su performance el tamaño de la representación cortical para los dedos fue aumentando. Estos cambios no se observaron en grupos controles donde los sujetos realizaron actividades similares, pero donde no se les pidió que aprendan una secuencia. Como conclusión, se demostró que la adquisición de nuevas habilidades motoras necesarias para la correcta realización de una secuencia compleja está asociada con la modulación de los mapas de representación cortical de los músculos comprometidos en esa actividad (47).

Desuso y plasticidad

En otro estudio se vio que la inmovilidad del tobillo resultó en mapas de la representación motora del tibial anterior más pequeños que los del lado control. La reducción del mapa motor tuvo una buena correlación con la duración de la inmovilización y pudo ser rápidamente revertido con la contracción muscular (48). Por lo tanto, mientras "uso" se asocia a mapas más grandes, el "desuso" parece relacionarse con la disminución del tamaño de los mapas.

PLASTICIDAD LUEGO DE LESIONES

Amputados

La estimulación magnética ha sido utilizada para identificar cambios neuroplásticos en personas con amputación de alguno de sus miembros. Los PEM de los músculos proximales al muñón tenían mayor amplitud que los músculos contralaterales, al igual que el tamaño de los mapas de representación cortical motor de estos músculos eran más grandes que los del lado sano (49, 50, 51). Estos hallazgos fueron confirmados con estudios de neuroimágenes (52). Estos cambios neuroplásticos son generados a nivel cortical, dado que cuando se analizó las α motoneu-

ronas espinales (53), así como también estimulación cortical en forma eléctrica (la que induce una activación directa de las eferencias corticales, es decir vía descendente) (54), no se encontraron las modificaciones inducidas por TMS (la cual induce una activación de las interneuronas corticales).

Lesión traumática del plexo cervical

Este estudio se realizó en pacientes con lesiones traumáticas del plexo braquial. A estos pacientes se les realizó una anastomosis de nervios intercostales con el nervio musculocutáneo para restaurar la función del bíceps y así permitir movimientos del miembro. Durante 4 a 6 meses luego de la cirugía las unidades motoras del bíceps descargaban junto con la respiración. Uno a dos años más tarde y luego de realizar kinesioterapia y ejercicios de entrenamiento, las unidades motoras se hicieron independientes de la respiración y más pasibles de control voluntario. En términos de mapeo con TMS, inmediatamente luego de la cirugía, la representación motora del bíceps estaba localizada en la región de los músculos intercostales. Con el tiempo y entrenamiento para lograr el control voluntario del bíceps, la representación cortical se fue desplazando más lateralmente hacia la región cortical que normalmente contiene el brazo (55). Por lo tanto, la representación cortical del bíceps recobró control del músculo a través de nervios intercostales. La correlación entre recuperación del control motor y los cambios topográficos en el mapeo cortical, sugieren que la reorganización cortical descrita es funcionalmente útil para el control del bíceps.

Lesión Medular

En pacientes parapléjicos cuando se aplica TMS, se encuentra que hay mayor reclutamiento de las motoneuronas de los músculos proximales a la lesión que en controles normales (56). Esto indica que la excitabilidad cortical de los músculos proximales a la lesión está aumentada.

Parálisis facial periférica o de Bell

Estudios con TMS y con tomografía por emisión de positrones (PET) han demostrado que pacientes que sufren parálisis de Bell, tienen aumentado el tamaño de la representación cortical de la mano. El crecimiento de la representación de la mano fue en parte por expansión lateral en la representación de la cara (57). Esto implica que,

regiones de la cara que perdieron control sobre los músculos comprometidos con los movimientos faciales, pueden haberse sumado al control de los movimientos de la mano.

Plasticidad motora en los ciegos

La representación cortical motora de los dedos que son usados en la lectura de Braille, está aumentada comparada con los dedos de la mano que no lee (58). Interesantemente, este efecto es más marcado cuando las personas ciegas terminan un día de intensa lectura (59). Por lo tanto, los cambios motores plásticos en los ciegos son más marcados con el uso intenso, y desaparecen parcialmente cuando la actividad no se realiza por un tiempo. Estos hallazgos son compatibles con los cambios hallados con el uso y desuso.

La plasticidad entre distintas modalidades es funcionalmente relevante

La deaferentación de una modalidad puede causar cambios marcados en la representación cortical de otras modalidades sensitivas (60). Por ejemplo, se ha postulado que estos cambios son los substratos de la capacidad que tienen los ciegos para mejorar la localización de los sonidos o sus habilidades táctiles (61, 62). Algunos estudios usando neuroimágenes y técnicas electrofisiológicas, han indicado que la corteza occipital de los ciegos, que adquirieron su ceguera en edades tempranas de la vida, se activa en asociación a tareas de discriminación táctil, como la lectura de Braille (63). A pesar de que las técnicas de neuroimágenes han detectado activación, no se sabía si esta activación tenía alguna relevancia funcional o si se trataba simplemente de un epifenómeno. Para resolver este interrogante se realizó un estudio en un grupo de personas con ceguera desde edades tempranas y en un grupo de voluntarios normales. La estimulación cortical invasiva (64) y la no-invasiva (65) pueden interrumpir temporariamente una función cognitiva (por ejemplo: nominación). Cuando se utiliza TMS para lograr este efecto es más efectivo utilizar trenes de estimulación que pulsos simples (66). Esta disrupción de tarea por la estimulación focal ha sido interpretada como un signo de que la región estimulada es funcionalmente significativa para la realización de dicha actividad (67). La estimulación no-invasiva con TMS aplicada en la región occipital de voluntarios normales puede interrumpir temporariamente la percepción de letras y objetos, este

efecto es probablemente relacionado con la interferencia de la corteza calcarina y áreas de asociación (68). Por lo tanto, a la TMS se la consideró una técnica apropiada para causar disrupción de la función cortical mientras se lee Braille. Para este experimento se utilizó trenes de estimulación magnética para interrumpir la función de diferentes áreas corticales mientras un grupo de ciegos identificaba letras en Braille y romanas en relieve (69). El grupo control fueron voluntarios normales que realizaron una tarea de identificación de las letras romanas en relieve, dado que ningún vidente sabe leer Braille con los dedos. En los ciegos la estimulación occipital indujo más errores que en los sitios control, que era la estimulación en el aire. Además, este sitio de estimulación produjo sensaciones alteradas, como la falta de los puntitos, o puntitos en lugares que no los había, o sensaciones confusas como que los puntos no tenían sentido. Por otro lado la estimulación en el mismo sitio en los videntes no indujo a más errores que en la situación control. Estos hallazgos avalan la idea de que la corteza occipital de los ciegos es funcionalmente activa a pesar de décadas de deafferentación visual, y además está comprometida en un procesamiento activo de la información sensitiva relacionada con el Braille y otras actividades de discriminación sensitiva. Estos hallazgos en combinación con la disminución de la activación de la corteza occipital de videntes cuando realizan actividades táctiles discriminativas, sugieren la falta de utilización de estas áreas al contrario de lo que ocurre en los ciegos. Estos hallazgos sugieren que la plasticidad entre distintas modalidades en humanos tiene una función compensatoria relevante.

Lesiones corticales

Los pacientes que tienen una hemisferectomía son un modelo excelente para estudiar la habilidad de un hemisferio en el control del miembro ipsilateral. Algunos pacientes con hemisferectomía, generalmente realizada como tratamiento de la epilepsia intratable en edades tempranas, tienen un buen control relativo de su brazo ipsilateral. Estimulación con TMS en estos sujetos genera respuestas motoras evidentes en el brazo ipsilateral, siendo este hallazgo negativo en controles normales (70). Por lo tanto, el hemisferio intacto es capaz de tomar control de por lo menos algunas de las funciones perdidas por el hemisferio faltante, y esta reorganización es lo suficientemente efectiva como para permitir un cierto gra-

do de control del movimiento. Interesantemente, los músculos ipsilaterales fueron estimulados en posiciones ligeramente anteriores y laterales a los del brazo normal. Estos hallazgos sugieren que el hemisferio intacto tiene una región funcionalmente activa y diferenciada para el brazo ipsi y contralateral, una forma muy impresionante de plasticidad. Esta situación no es tan clara en pacientes que han sufrido un ACV. Algunos estudios han hallado resultados similares a los encontrados en hemisferectomía (respuestas motoras con la estimulación ipsilateral) (71) pero en el contexto de una pobre recuperación. Por lo tanto, aun si está presente, esta forma de plasticidad no es la más relevante en la recuperación de lesiones corticales en el cerebro adulto.

Para concluir, muchos estudios sugieren que la aparición de respuestas motoras en el lado contralateral a la lesión cortical es un buen marcador de recuperación motora (71, 72, 73).

DROGAS QUE MODIFICAN LOS FENOMENOS NEUROPLASTICOS

En la tabla 1 se resumen los principales grupos de drogas estudiadas hasta el momento y su efecto sobre neurotransmisores y neuroplasticidad.

Anfetaminas

Son el prototipo de los agonistas catecolaminérgicos, con la capacidad de mejorar la recuperación luego de lesiones focales. Feeney demostró que la administración de una dosis única de d-anfetamina al día siguiente de producir una única lesión en la corteza sensorimotora primaria de las ratas, resulta en una mejoría en la recuperación motora (74). Estos hallazgos fueron replicados por otros laboratorios sugiriendo que los resultados son consistentes (75, 76). Una de las características importantes de estos trabajos, es que el efecto de la medicación estaba muy disminuido si no se realizaba conjuntamente una actividad física relevante. Esto sugiere un efecto sinérgico entre la medicación y el desarrollo de una práctica física relevante, lo que implicaría que la medicación facilita un proceso de re-aprendizaje. A pesar de que la anfetamina aumenta la liberación de numerosos neurotransmisores, se considera que el efecto benéfico está relacionado con el aumento de norepinefrina (77).

Tabla 1

Drogas	Acción	Efecto
Simpaticomiméticas: anfetaminas	↑ todas las catecolaminas, NA	+
Anti-hipertensivos: • Clonidina, • Prazosin • Propanolol	Bloq. α adren. $\Rightarrow$ ↓ NA Bloq. β	- +/-
Neurolépticos: Haloperidol	Bloq. Dopa., Bloq. NA	-
Antidepresivos Tricíclicos	↑ NA, Dopa, 5HT	?
Benzodiazepinas	↑ GABA	-
Anti-Epilépticas: • Fenitoína • Carbamazepina	Canal Na/K, GABA?, $\oplus$ BDZ Canal Na/K	 +/-

Grupos de drogas comúnmente utilizadas en la práctica neurológica, y su efecto sobre la neuroplasticidad. (+/-) neutral; (-) deletéreo; (+) mejora; (?) desconocido en la actualidad. Adaptado de Dobkin BH. Neurologic Rehabilitation. Philadelphia (PA): F.A. Davis Company; 1996.

Por otro lado, el efecto del methilfenidato (Ritalina®), una de las drogas bien toleradas por pacientes y con poco efecto adictivo, es sólo transitorio cuando se estudió su acción sobre la recuperación locomotora (78). Probablemente, esta limitación temporal se debe a que la vida media de esta droga es muy corta (de 3 a 6 hs.).

Anti hipertensivos

La clonidina tiene su acción agonista sobre el receptor alfa₂, el cual resulta en una disminución de la liberación de norepinefrina. Este efecto, por lo visto anteriormente, resulta ser deletéreo para la recuperación. Esta medicación cuando se administra en el día siguiente a la lesión de corteza cerebral de las ratas, produce un enlentecimiento persistente en el tiempo de la recuperación motora (79). Al mismo tiempo, cuando se administra esta medicación a ratas que ya han recuperado su déficit motor, produce una reaparición de los signos deficitarios (80, 81). Las drogas como el prazosin (80, 82) y phenoxibenzamina (82, 83) que actúan sobre el receptor alfa₁ también son dañinas. El propanolol, un antagonista β no selectivo, no tie-

ne efecto en la recuperación motora de las ratas (82).

Tranquilizantes mayores

Haloperidol:

La co-administración de este medicamento en el experimento de las ratas, bloqueó el efecto de la anfetamina en la recuperación motora (74). Cuando se administró esta medicación a ratas que ya se habían recuperado, se reinstaló el déficit motor (84). Este efecto deletéreo, también se cree que está relacionado con el poder inhibitorio de las butirofenonas sobre el receptor noradrenérgico, y no con el efecto GABA (85).

Antidepresivos Tricíclicos

Como clase, pueden afectar a numerosos neurotransmisores, entre ellos a la noradrenalina (NA), dopamina, serotonina, dependiendo del agente el neurotransmisor más afectado. Desipramina inhibe la recaptación de la NA. Cuando se la usa en una dosis sola, tiene un efecto positivo en ratas (86). Sin embargo, en dosis repetidas pro-

duce una disminución en número de potenciales de acción de las neuronas noradrenérgicas a través de un mecanismo de "feedback" negativo (87, 88). Además en el uso crónico produce una disminución de los niveles de NA en LCR (89). Por estos motivos los efectos en la recuperación pueden variar si se usa una única dosis o tratamiento crónico.

Ansiolíticos

Benzodiazepinas (BDZ)

Todas las drogas descritas anteriormente se basan en el efecto que tienen sobre la NA. Sin embargo las catecolaminas no son los únicos neurotransmisores (NT) que afectan la recuperación. El GABA es uno de los NT inhibitorios más importantes del SNC. Las BDZ actúan como agonistas GABA, por lo que uno podría anticipar un efecto negativo sobre la recuperación. De esta manera, se demostró que la administración de diazepam por períodos breves, impide permanentemente la recuperación sensitiva de lesiones anteromediales en el neocórtex de las ratas (90, 91). Este efecto se reprodujo con el uso de otros benzodiazepínicos que actúan sobre el receptor GABA (92), mientras que el bloqueante de BDZ Ro 15-1788 bloqueó el efecto inhibitorio, facilitando la recuperación (93).

Anticonvulsivantes

El efecto deletéreo sobre la recuperación también fue producido con el uso de fenitoína (94), la cual parece tener cierto efecto sobre el receptor GABA (95). El fenobarbital también produjo un enlentecimiento en la recuperación motora en estudios de laboratorio (96).

Por el otro lado el uso crónico de carbamazepina no modificó la recuperación de ratas con lesiones corticales (97).

POTENCIALES INTERVENCIONES FARMACOLOGICAS PARA INDUCIR RECUPERACION

Anfetaminas: Existen numerosos reportes anecdóticos que dicen que las anfetaminas pueden mejorar la recuperación de pacientes que han sufrido un ACV. En un pequeño estudio prospectivo randomizado contra placebo (98), se in-

tentó reproducir las características del estudio de Feeney, administrándose anfetaminas 3hs antes del inicio de una actividad física relevante. Los pacientes fueron evaluados con la escala de Fugl-Meyer Assessment, que ha demostrado ser confiable y válida para ver la función motora, antes del inicio del tratamiento y al día siguiente a la administración de la medicación. En este estudio el grupo que recibió anfetaminas tuvo una mejoría estadísticamente significativa con respecto al grupo control. Sin embargo, dado que las respuestas fueron muy variables dentro de cada grupo y si uno considera que estos 10 pacientes tuvieron que pasar por una rigurosa selección, hace difícil el traslado de estos resultados a una población no seleccionada con ACV. Por otro lado, sólo se midió la recuperación en un período corto de tiempo, sin evaluarse los cambios y/o efectos de la medicación a largo plazo. Por último, existe cierto temor al indicar drogas catecolaminérgicas a pacientes que sufrieron un ACV.

En otro estudio se analizó el efecto de la anfetamina durante 3 semanas, sin hallarse diferencia entre ambos grupos (99). Sin embargo, en este trabajo la medicación se inició al ingreso a un centro de rehabilitación y no se administró en relación con la actividad física.

Por último, se realizó un nuevo estudio doble ciego randomizado contra placebo, para ver los efectos de anfetaminas en la recuperación motora luego de un ACV, en el que se incluyeron 5 pacientes que recibieron medicación y 5 que recibieron placebo (100). La administración de la droga o placebo se realizó una vez cada 4 días, más tratamiento con terapia física asociado, durante 10 sesiones, comenzando entre 15 y 30 días luego del ACV. La evaluación motora fue realizada nuevamente con la escala de Fugl-Meyer, siendo la última evaluación 7 días posteriores a la última sesión. Los pacientes que recibieron anfetaminas tuvieron una mejoría motora estadísticamente significativa comparada al grupo que recibió placebo.

Por lo tanto, si bien estos estudios son preliminares, sugieren que la anfetamina puede tener un efecto benéfico en la recuperación motora de pacientes con ACV, cuando es acoplada a una terapia física funcionalmente relevante.

Bromocriptina: esta droga se ha postulado como beneficiosa en los pacientes que sufren

afasia con predominio motor, dado que se ha visto que mejora la fluencia pero no el contenido del lenguaje (101).

Antidepresivos: al momento no hay evidencia de que este grupo de drogas tenga un efecto benéfico en la recuperación de todos los pacientes que sufren un ACV. Sin embargo, se ha encontrado un efecto benéfico en los pacientes que sufren conjuntamente un ACV y depresión (102).

Evitar drogas negativas: En un estudio realizado por Goldstein, se analizó en forma retrospectiva la medicación que se le administró a pacientes internados con un ACV en una unidad de "stroke" (103). En este trabajo se determinó que una gran parte de los pacientes recibió una o una combinación de drogas que en animales han demostrado tener un efecto negativo. Este grupo tuvo una recuperación más pobre que los pacientes que recibieron drogas sin efecto negativo (drogas neutras) cuando se los evaluó con el índice de Barthel, a los 56 y 84 días posteriores al ACV.

Es por esto, que una concientización de la utilización de la medicación, aplicando un cuidadoso criterio de selección, es lo suficientemente importante como para producir una diferencia en el grado de recuperación de los pacientes.

CONCLUSIONES

El SNC es una estructura que experimenta una remodelación constante, siendo estos cambios moldeados por las experiencias. Estas actúan a dos niveles: uno anatómico y otro fisiológico.

Estos fenómenos plásticos son pasibles de ser modificados por diferentes tipos de intervenciones. Algunas de éstas, muy comunes en la práctica diaria, tienen un efecto negativo y deletéreo, mientras que otras facilitan la recuperación.

Con el mayor conocimiento de las características plásticas del SNC, numerosos campos de la neurociencia se han abierto. Entre éstos se encuentra la Neurorehabilitación, la cual tiene como base científica de las intervenciones que realiza para favorecer la recuperación, la neuroplasticidad.

REFERENCIAS

1. Levi-Montalcini, R. and Angeletti, P.U. Nerve growth factor. *Physiol. Rev.*, 1968. 48: 534-569.
2. Raisman, G. and Field, P.M. A quantitative investigation of the development of collateral reinnervation after partial deafferentation of the septal nuclei. *Brain Res.*, 1973. 50: 241-264.
3. Wall, P. and Egger, M. Formation of new connections in adult rat brains after partial denervation. *Nature*, 1971. 232: 542-545.
4. Bliss, T.V. and Gardner, M.A. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol (Lond)*, 1973. 232: 357-74.
5. Robertson, D. and Irvine, D.R. Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol*, 1989. 282: 456-71.
6. Chino, Y.M., Kaas, J.H., Smith, E.d., Langston, A.L. and Cheng, H. Rapid reorganization of cortical maps in adult cats following restricted deafferentation in retina. *Visión Res*, 1992. 32: 789-96.
7. Kaas, J.H., Krubitzer, L.A., Chino, Y.M., Langston, A.L., Polley, E.H. and Blair, N. Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science*, 1990. 248: 229-31.
8. Kalaska, J. and Pomeranz, B. Chronic paw denervation causes and age-dependent appearance of novel responses from forearm in "paw cortex" of kittens and adult cats. *J. Neurophysiol.*, 1979. 42: 618-633.
9. Merzenich, M.M., Nelson, R.J., Stryker, M.P., Cynder, M.S., Shoppmann, A. and Zook, J.M. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 1984. 224: 591-605.
10. Pons, T.P., Garraghty, P.E., Ommaya, A.K., Kaas, J.H., Taub, E. and Mishkin, M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, 1991. 252: 1857-60.
11. Donoghue, J.P. and Sanes, J.N. Organization of adult motor cortex representation patterns following neonatal forelimb nerve injury in rats. *J Neurosci*, 1988. 8: 3221-32.

12. Wall, J.T., Kaas, J.H., Sur, M., Nelson, R.J., Felleman, D.J. and Merzenich, M.M. Functional reorganization in somatosensory cortical areas 3b and 1 of adult monkeys after median nerve repair: possible relationships to sensory recovery in humans. *J Neurosci*, 1986. 6: 218-33.
13. Allard, T., Clark, S.A., Jenkins, W.M. and Merzenich, M.M. Reorganization of somatosensory area 3b representations in adult owl monkeys after digital syndactyly. *J Neurophysiol*, 1991. 66: 1048-58.
14. Guic, E., Rodriguez, E., Caviedes, P. and Merzenich, M.M. *Neurosci. Abstr.*, 1993. 19: 163.
15. Jenkins, W.M., Merzenich, M.M., Ochs, M.T., Allard, T. and Guic-Robles, E.J. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J. Neurophysiol.*, 1990. 63: 82-104.
16. Recanzone, G.H., Merzenich, M.M. and Jenkins, W.M. Frequency discrimination training engaging a restricted skin surface results in an emergence of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *J Neurophysiol*, 1992. 67: 1057-70.
17. Sanes, J.N., Suner, S. and Donoghue, J.P. Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesion. *Exp Brain Res*, 1990. 79: 479-91.
18. Sanes, J.N., Wang, J. and Donoghue, J.P. Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations. *Cereb Cortex*, 1992. 2: 141-52.
19. Nudo, R.J., Jenkins, W.M. and Merzenich, M.M. Repetitive microstimulation alters the cortical representation of movements in adult rats. *Somatosens Mot Res*, 1990. 7: 463-83.
20. Nudo, R.J., Wise, B.M. and SiFuentes, F. Neural substrate for effects of rehabilitation on motor recovery following focal ischemic infarct. *Neurosci. Abstr.*, 1995. 21: 517.
21. Nudo, R.J., Milliken, G.W., Jenkins, W.M. and Merzenich, M.M. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci*, 1996. 16: 785-807.
22. Aizawa, H., Inase, M., Mushiake, H., Shima, K. and Tanji, J. Reorganization of activity in the supplementary motor area associated with motor learning and functional recovery. *Exp Brain Res*, 1991. 84: 668-71.
23. Lomo T, Rosenthal J. Control of acetylcholine sensitivity by muscle activity in the rat. *J. Physiol. (Lond.)* 1972; 221:493-513.
24. Trugman JM, James CL. Rapid development of dopaminergic supersensitivity in reserpine treated rats demonstrated with 14C-2-deoxyglucose autoradiography. *J Neurosci*. 1992; 12:2875-9.
25. Caceres AO, Steward O. Dendritic reorganization in the denervated dentate gyrus of the rat following entorhinal cortical lesion. A Golgi and electron microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.* 1983; 214:387-403.
26. Deitch JS, Rubel EW. Afferent influences on the brain stem auditory nuclei of the chicken: The course and specificity of dendritic atrophy following deafferentation. *J. Comp. Neurol.* 1984; 229:66-79.
27. Edda MV Jr. Collateral regeneration of residual motor axons in partially denervated muscles. *J. Exp.Zool.* 1950; 113:517-522.
28. Liu CN, Chambers WW. Intrasprouting of dorsal root axons. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1958; 79:46-61.
29. Raisman G. Neuronal plasticity in the septal nuclei of the adult rat. *Brain Res*. 1969; 14:25-48.
30. Salzer JL, Bunge RP, Glaser L. Studies of Schwann cell proliferation. III. Evidence for the surface localization of the neurite mitogen. *J. Cell Biol.* 1980; 84:767-768.
31. Heumann R, Korsching S, Bandtlow C, Thoenen H. Changes of nerve growth factor synthesis in nonneuronal cells in response to sciatic nerve transection. *J Cell Biol* 1987; 104:1623-31.
32. Meyer M, Matsuoka I, Wetmore C et al. Enhanced synthesis of brain-derived neurotrophic factor in the lesioned peripheral nerve: different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF mRNA. *J Cell Biol.* 1992; 119:45-54.
33. Sendtner M, Stockli KA, Thoenen H. Synthesis and localization of ciliary neurotrophic factor in the sciatic nerve of the adult rat after lesion and during regeneration. *J cell Biol.* 1992; 118: 139-148.
34. David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into peripheral nervous system "bridges" after central

- nervous system injury in adult rats. *Science* 1981; 214:931-933.
35. Linden DJ. Long-Term Synaptic Depression in the Mammalian Brain. *Neuron*, 1994. 12:457-472.
 36. Dobkin BH. Plasticity in Motor and Cognitive networks. In: *Neurologic Rehabilitation*. Philadelphia (PA): F.A. Davis Company; 1996.
 37. Brasil-Neto, J.P., Cohen, L.G., Pascual-Leone, A., Jabir, F.K., Wall, R.T. and Hallett, M. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1992. 42: 1302-1306.
 38. Brasil-Neto, J.P., Valls-Solé, J., Pascual-Leone, A., Cammarota, A., Amassian, V.E., Cracco, R., Maccabee, P., Cracco, J., Hallett, M. and Cohen, L.G. Rapid modulation of human cortical motor outputs following ischemic nerve block. *Brain*, 1993. 116: 511-525.
 39. Ridding, M.C. and Rothwell, J.C. Reorganization in human motor cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1995. 73: 218-222.
 40. Ziemann, U., Corwell, B., Hallett, M. and Cohen, L.G. Modulation of plastic changes in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *Soc Neurosci Abs*, 1997: 2237.
 41. Rossini, P.M., Rossi, S., Tecchio, F., Pasqualetti, P., Finazzi-Agro, A. and Sabato, A. Focal brain stimulation in healthy humans: motor maps changes following partial hand sensory deprivation. *Neurosci Lett*, 1996. 214: 191-5.
 42. Cohen, L.G., Gerloff, C., Ikoma, K. and Hallett, M. Plasticity of motor cortex elicited by training of synchronous movements of hand and shoulder. *Abs. Neurosci.*, 1995. 21 (1): 517.
 43. Cohen, L.G., Gerloff, C., Faiz, L., Uenishi, N. and Hallett, M. Directional modulation of motor cortex plasticity induced by synchronicity of motor outputs in humans. *Soc. Neurosci. Abs.*, 1996. 22: 1452.
 44. Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E.M., Hallett, M. and Cohen, L.G. Depression of motor cortex excitability by low frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1997. 48: 1398-1403.
 45. Classen, J., Liepert, A., Hallett, M. and Cohen, L.G. Use-dependent modulation of movement representation in the human motor cortex. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1996. 22: 1452.
 46. Classen, J., Liepert, A., Wise, S.P., Hallett, M. and Cohen, L.G. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* (in press), 1998.
 47. Pascual-Leone, A., Nguyet, D., Cohen, L.G., Brasil, N.J., Cammarota, A. and Hallett, M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol*, 1995. 74: 1037-45.
 48. Liepert, J., Tegenthoff, M. and Malin, J.P. Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995. 97: 382-6.
 49. Hall, E.J., Flament, D., Fraser, C. and Lemon, R.N. Non-invasive brain stimulation reveals reorganized cortical outputs in amputees. *Neurosci Lett*, 1990. 116: 379-86.
 50. Cohen, L.G., Bandinelli, S., Findlay, T.W. and Hallett, M. Motor reorganization after upper limb amputation in man. *Brain*, 1991. 114: 615-627.
 51. Pascual-Leone, A., Peris, M., Tormos, J.M., Pascual, A.P. and Catala, M.D. Reorganization of human cortical motor output maps following traumatic forearm amputation. *Neuroreport*, 1996. 7: 2068-70.
 52. Kew, J.J., Ridding, M.C., Rothwell, J.C., Passingham, R.E., Leigh, P.N., Sooriakumaran, S., Frackowiak, R.S. and Brooks, D.J. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J Neurophysiol*, 1994. 72: 2517-24.
 53. Fuhr, P., Cohen, L.G., Dang, N., Findley, T.W., Haghighi, S., Oro, J. and Hallett, M. Physiological analysis of motor reorganization following lower limb amputation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992. 85: 53-60.
 54. Cohen, L.G., Brasil-Neto, J., Daum, M., Findley, T., Macedo, J., Pascual-Leone, A. and Hallett, M. Evidence for intracortical plasticity in human motor cortex following amputations. *Neurosci. Abs.*, 1993. 19: 1496.
 55. Mano, Y., Nakamuro, T., Tamura, R., Takayanagi, T., Kawanishi, K., Tamai, S. and Mayer, R.F. Central motor reorganization after anastomosis of the musculocutaneous and intercostal nerves follow-

- ing cervical root avulsión [see comments]. *Ann Neurol*, 1995. 38: 15-20.
56. Topka, H., Cohen, L.G., Cole, R.A. and Hallett, M. Reorganization of corticospinal pathways following spinal cord injury. *Neurology*, 1991. 41: 1276-83.
 57. Rijntjes, M., Tegenthoff, M., Liepert, J., Leonhardt, G., Kotterba, S., Müller, S., Kiebel, S., Malin, J.-P., Diener, H.-C. and Weiller, C. Cortical reorganization in patients with facial palsy. *Ann. Neurol.*, 1997. 41: 621-630.
 58. Pascual-Leone, A., Cammarota, A., Wassermann, E.M., Brasil, N.J., Cohen, L.G. and Hallett, M. Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of braille readers. *Ann Neurol*, 1993. 34: 33-7.
 59. Pascual-Leone, A., Wassermann, E.M., Sadato, N. and Hallett, M. The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers. *Ann Neurol*, 1995. 38: 910-5.
 60. Rauschecker, J.P. Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends Neurosci*, 1995. 18: 36-43.
 61. Kujala, T., Alho, K., Kekoni, J., Hamalainen, H., Reinikainen, K., Salonen, O., Standertskjold, N.C. and Naatanen, R. Auditory and somatosensory event-related brain potentials in early blind humans. *Exp. Brain Res.*, 1995. 104: 519-526.
 62. Kujala, T., Alho, K., Huottilainen, M., Ilmoniemi, R.J., Lehtokoski, A., Leinonen, A., Rinne, T., Salonen, O., Sinkkonen, J., Standertskjold-Nordenstam, C.G. and Naatanen, R. Electrophysiological evidence for cross-modal plasticity in humans with early-and late-onset blindness. *Psychophysiology*, 1997. 34: 213-6.
 63. Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Ibañez, V., Deiber, M.-P., Dold, G. and Hallett, M. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*, 1996. 380: 526-528.
 64. Penfield, W. and Roberts, L. *Speech and brain mechanisms*. 1959, Princeton, NJ: Princeton University Press.
 65. Cohen, L.G., Bandinelli, S., Sato, S., Kufta, C. and Hallett, M. Attenuation in detection of somatosensory stimuli by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991. 81: 366-76.
 66. Henderson, D.C., Evans, J.R. and Dobelle, W.H. The relationship between stimulus parameters and phosphene/brightness during stimulation of human visual cortex. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1979. 25: 367-371.
 67. Ojemann, G.A. Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping. *Behav Brain Sci*, 1983. 6: 190-206.
 68. Amassian, V.E., Cracco, R.Q., Maccabee, P.J., Cracco, J.B., Rudell, A. and Eberle, L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1989. 74: 458-62.
 69. Cohen, L.G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Faiz, L., Honda, M., Dambrosia, J., Sadato, N. and Hallett, M. Functional relevance of cross-modal plasticity in the blind. *Nature*, 1997. 389: 180-3.
 70. Cohen, L.G., Zeffiro, T., Bookheimer, S., Wassermann, E.M., Fuhr, P., Matsumoto, J., Toro, C. and Hallett, M. Reorganization in motor pathways following a large congenital hemispheric lesion: different motor representation areas for ipsi- and contralateral muscles. *Journal of Physiology*, 1991. 438: 33p.
 71. Turton, A., Wroe, S., Trepte, N., Fraser, C. and Lemon, R.N. Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996. 101: 316-28.
 72. Catano, A., Houa, M., Caroyer, J.M., Ducarne, H. and Noel, P. Magnetic transcranial stimulation in acute stroke: early excitation threshold and functional prognosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996. 101: 233-9.
 73. Catano, A., Houa, M., Caroyer, J.M., Ducarne, H. and Noel, P. Magnetic transcranial stimulation in non-haemorrhagic sylvian strokes: interest of facilitation for early functional prognosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995. 97: 349-54.
 74. Feeney DM, Gonzalez A, Law WA. Amphetamine haloperidol and experience interact to affect the rate of recovery after motor cortex injury. *Science* 1982; 217:855-857.
 75. Hovda DA, Feeney DM. Amphetamine with experience promotes recovery of locomotor function after unilateral frontal cortex injury in the cat. *Brain Res* 1984; 298:358-361.

76. Sutton RL, Hovda DA, Feeney DM. Amphetamine accelerates recovery of locomotor function following bilateral frontal cortex ablation in cats. *Behav Neurosci* 1989; 103:837-841.
77. Fuxe K, Ungerstedt U. Histochemical, biochemical and functional studies on central monoamine neurons after acute and chronic amphetamine administration. In: Costa E, Garattini S, eds. *Amphetamines and Related Compounds*. New York: Raven Press, 1970: 257-288.
78. Kline AE, Flores TP, Tso-Olivas DY, Chen MJ, Feeney DM. Effects of methylphenidate on recovery from ablation-induced hemiplegia. *Soc Neurosci Abstr* 1988; 14:1152.
79. Gldstein LB, Davis JN. Clonidine impairs recovery of beam-walking in rats. *Brain Res* 1990; 508:305-309.
80. Sutton RL, Feeney DM. α -Noradrenergic agonists and antagonists affect recovery and maintenance of beam-walking ability after sensorimotor cortex ablation in the rat. *Restorative Neurol Neurosci* 1992; 4:1-11.
81. Stephens J, Goldberg G, Demopoulos JT. Clonidine reinstates deficits following recovery from sensorimotor cortex lesion in the rat. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986; 67:666-667.
82. Feeney DM, Westberg VS. Norepinephrine and brain damage: alpha noradrenergic pharmacology alters functional recovery after cortical trauma. *Can J Psychol* 1990; 44:233-252.
83. Hovda DA, Feeney DM, Salo AA, Boyeson MG. Phenoxibenzamine but not haloperidol reinstates all motor and sensory deficits in cats fully recovered from sensorymotor cortex ablation. *Soc Neurosci Abstr* 1983; 9:1002.
84. Van Hasselt P. Effect of butyrophenones on motor function in rats after recovery from brain damage. *Neuropharmacology* 1973; 12:245-247.
85. Boyeson MG, Feeney DM. Intraventricular norepinephrine facilitates motor recovery following sensorimotor cortex injury. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35:497-501.
86. Boyeson MG, Harmon RL. Effects of trazodone and desipramine on motor recovery in brain-injury rats. *Am J Phys Med Rehabil* 1993; 72:286-293.
87. Nyback HV, Walters JR, Aghajian GK, Roth RH. Tricyclic antidepressants: effects on the firing rate of brain noradrenergic neurons. *Eur J Pharmacol* 1975; 32:302-312.
88. Svensson TH, Usdin T. Feedback inhibition of brain noradrenaline neurons by tricyclic antidepressants: α -receptor mediation. *Science* 1978; 202:1089-1091.
89. Roflter-Tarlov S, Schilkraut JJ, Draskoczy PR. Effects of acute and chronic administration of desmethylinipramine on the content of norepinephrine and others monoamines in the rat brain. *Biochem Pharmacol* 1973; 22:2923-2926.
90. Schaller T, Hernandez TD, Barth TM. Recovery of function after brain damage: Severe and chronic disruption by diazepam. *Brain Res* 1986; 379:104-111.
91. Moratalla R, Barth TM, Bowers NG. Benzodiazepine receptor autoradiography in corpus striatum of rat after frontal cortex lesion and chronic diazepam treatment. *Neuropharmacology* 1989; 28:893-900.
92. Hernandez TD, Schaller T. Long term impairment of behavioral recovery from cortical damage can be produce by short-term GABA-agonist infusion into adjacent cortex. *Restorative Neurol Neurosci* 1990; 1:323-330.
93. Schaller T, Jones TA, Weaver MS, Shapiro LE, Crippens D, Fulton R. Pharmacologic and anatomic considerations in recovery of function. *Physic Med Rehab* 1992; 6:375-393.
94. Brailowsky S, Knight RT, Efron R. Phenytoin increases the severity of cortical hemiplegia in rats. *Brain Res* 1986; 376:71-77.
95. Chweh AY, Swinyard EA, Wolf HH. Involvement of a GABAergic mechanism in the pharmacologic action of phenytoin. *Pharmacologic Biochem Behav* 1986; 24:1301-1304.
96. Hernandez TD, Holling LC. Disruption of behavioral recovery by the anti-convulsant phenobarbital. *Brain Res* 1994; 635:300-306.
97. Fulton RL, Schallert T. Effects of carbamazepine on recovery after cortical damage. *Soc Neurosci Abstr* 1989; 15:782.
98. Crisotomo EA, Duncan PW, Propst MA, Dawson DB, Davis JN. Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol* 1988; 23:94-97.
99. Borucki SJ, Langberg J, Reding M. The effect of dextroamphetamine on motor recovery after stroke.

100. Walker-Batson D, Smith P, Unwin H, et al. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery following stroke: further evidence. 1992: (UnPub).
101. Sabe L, Leiguarda R, Starkstein SE. An open-label trial of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Neurology* 1992; 42:1637-1638.
102. Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di ponte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol* 1986; 43:763-765.
103. Goldstein LB and the Sygen in Acute Stroke Study Investigators. Common drugs may influence motor recovery after stroke. *Neurology* 1995; 45:865-871.