

REVISIÓN

Enfermedad cerebral, conectividad, plasticidad y terapia cognitiva. Una visión neurológica del trastorno mental



G. Lubrini, A. Martín-Montes, O. Díez-Ascaso y E. Díez-Tejedor*

Servicio de Neurología, Centro de Ictus, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Área de Neurociencias, Instituto de Investigación IdiPAZ, Madrid, España

Recibido el 6 de septiembre de 2016; aceptado el 7 de febrero de 2017

Accesible en línea el 25 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Plasticidad cerebral;
Daño cerebral;
Terapia cognitiva;
Alteraciones del
comportamiento;
Trastornos mentales

Resumen

Introducción: La relación entre mente y cerebro ha evolucionado desde el clásico dualismo hasta los conocimientos actuales que ponen de manifiesto que las funciones mentales son el resultado de la actividad cerebral. Este cambio de paradigma, junto con los recientes avances en diferentes técnicas de neuroimagen, ha dado lugar a una novedosa concepción del funcionamiento cerebral en términos de conectividad estructural y funcional. El objetivo del presente trabajo es describir la relación entre conectividad, lesión cerebral, plasticidad cerebral y recuperación funcional.

Desarrollo: Si la función cerebral surge de la organización en red del cerebro como un todo, la disfunción cerebral se puede producir por una alteración en la conexión de estas redes. Así, a partir del modelo conectivista, los trastornos cognitivos y del comportamiento que aparecen tras una afección cerebral se describen como consecuencia de una alteración en la organización funcional de las redes cerebrales. Sin embargo, la pérdida de funciones puede ser recuperada gracias a la capacidad de los circuitos de ser dinámicos y versátiles. La plasticidad cerebral permite una reorganización funcional que llevará a una recuperación, espontánea o potenciada con terapia cognitiva, después de algún tipo de enfermedad cerebral.

Conclusiones: El conocimiento de la conectividad y la plasticidad cerebrales proporciona una nueva perspectiva desde la que entender el funcionamiento cerebral en condiciones normales, los mecanismos del daño cerebral y los de la recuperación funcional, constituyendo las bases para el desarrollo de la terapia cognitiva.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: exuperio.diez@salud.madrid.org (E. Díez-Tejedor).

KEYWORDS

Brain plasticity;
Brain damage;
Cognitive therapy;
Behaviour disorders;
Mental disorders

Brain disease, connectivity, plasticity and cognitive therapy: A neurological view of mental disorders**Abstract**

Introduction: Our conception of the mind-brain relationship has evolved from the traditional idea of dualism to current evidence that mental functions result from brain activity. This paradigm shift, combined with recent advances in neuroimaging, has led to a novel definition of brain functioning in terms of structural and functional connectivity. The purpose of this literature review is to describe the relationship between connectivity, brain lesions, cerebral plasticity, and functional recovery.

Development: Assuming that brain function results from the organisation of the entire brain in networks, brain dysfunction would be a consequence of altered brain network connectivity. According to this approach, cognitive and behavioural impairment following brain damage result from disrupted functional organisation of brain networks. However, the dynamic and versatile nature of these circuits makes recovering brain function possible. Cerebral plasticity allows for functional reorganisation leading to recovery, whether spontaneous or resulting from cognitive therapy, after brain disease.

Conclusions: Current knowledge of brain connectivity and cerebral plasticity provides new insights into normal brain functioning, the mechanisms of brain damage, and functional recovery, which in turn serve as the foundations of cognitive therapy.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Durante muchos años, la mente ha sido considerada una entidad separada del cerebro, en una concepción dualista que tuvo a su máximo exponente en René Descartes (siglo XVII), permaneciendo por mucho tiempo como un elemento fundamental de la cultura occidental. Posteriormente, el desarrollo de la neurociencia y la tecnología llevó al nacimiento de una nueva visión según la cual la mente es el resultado de los procesos que ocurren en el cerebro. A partir de este nuevo postulado, surge la necesidad de conocer cómo el cerebro puede funcionar para dar como resultado un sistema tan complejo como es la «mente», pues como ya hemos manifestado en otras ocasiones, «puede haber cerebro sin mente, pero no hay mente sin cerebro» (E. Díez Tejedor). Las teorías localizacionistas plantean que cada parte del cerebro es responsable de una determinada función; en esta organización, una lesión cerebral localizada dañaría de manera selectiva algunos procesos cognitivos; sin embargo, en estos mapas cerebrales quedaban excluidas muchas funciones que clásicamente habían sido atribuidas al concepto de mente, como son el comportamiento, la personalidad, el humor y la afectividad. Aunque ya existía constancia de que determinadas lesiones cerebrales podían producir alteraciones del comportamiento, la descripción del famoso caso de Phineas Gage, a mediados del siglo XIX, abrió paso al estudio de las bases biológicas en las que se sustentan procesos mentales como la gestión de las emociones y la toma de decisiones¹. Superada la teoría localizacionista, se entiende que el cerebro funciona mediante circuitos complejos, interconectados entre sí, en los que participa la corteza cerebral y la sustancia blanca.

Por otro lado, es conocido desde hace mucho tiempo que el cerebro es capaz de modularse en respuesta a

determinados estímulos; ya cuando Ramón y Cajal enunció que «todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro» sin duda hacía referencia a la plasticidad cerebral, aunque tuvieron que transcurrir varias décadas para descubrir que el cerebro, tras el nacimiento, no solo tiene esta capacidad, sino que también puede formar nuevas células nerviosas, aspecto que él cuestionó.

En este artículo vamos a revisar alguno de los aspectos de la enfermedad cerebral y sus relaciones con la conectividad y la plasticidad, así como de los fundamentos de la terapia cognitiva apoyada en estas funciones.

Conectividad y enfermedad cerebral

El cerebro humano es una compleja red de regiones interconectadas estructural y funcionalmente, de modo que la función cerebral surge de la organización en red del cerebro como un todo. Por tanto, una lesión cerebral puede producir un déficit funcional siguiendo 2 mecanismos básicos: disfunción cortical local en el área de la lesión y lejana espacialmente, debida a la interrupción de la conexión entre áreas.

La investigación de los circuitos y las redes que conforman la complejísima organización de este órgano nos está permitiendo aproximarnos de forma más precisa a la estructuración de los procesos cognitivos superiores, además de su implicación en diversas enfermedades neurológicas, hasta el punto de que actualmente se conoce que los déficits asociados a trastornos como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, el daño cerebral traumático (DCT), la esquizofrenia, la depresión, el autismo, etc., se acompañan de alteraciones en la conectividad cerebral.

En el caso de la enfermedad de Alzheimer se observa una disminución en la densidad de las espinas dendríticas de las células piramidales corticales y cambios estructurales en circuitos inhibitorios que conllevan una desconexión entre diferentes regiones cerebrales, tales como el cíngulo posterior y el hipocampo. Estos cambios pueden ser detectados en etapas prodrómicas de la enfermedad y se correlacionan con el grado de afectación cognitiva en fases posteriores²; además, el avance del proceso neurodegenerativo conlleva una disminución de la conectividad de la red neural por defecto, producida por la precipitación del péptido β -amiloide³, de modo que, incluso en pacientes con deterioro cognitivo leve, se ha encontrado una reducción de la conectividad respecto a controles⁴.

En pacientes con esclerosis múltiple, tanto los déficits cognitivos como las alteraciones emocionales y del comportamiento se han relacionado con la interrupción de extensas redes cerebrales^{5,6}; además, la aplicación de las técnicas de neuroimagen funcional ha permitido demostrar la presencia de alteraciones en los patrones de activación cerebral y de conectividad funcional^{7,8}. Más recientemente, la introducción de la teoría de grafos ha revelado que en estos pacientes se producen cambios estructurales en la topología de las redes, lo que provoca un deterioro de la arquitectura de «pequeño mundo» (small world)⁹ y, como consecuencia, una transmisión menos eficiente de la información, por lo que sus redes cerebrales presentarían una significativa disminución de su eficiencia¹⁰.

Otra enfermedad en la que se ha constatado un trastorno de la conectividad es la esquizofrenia, donde subyace una alteración de la conexión funcional entre las distintas regiones cerebrales^{11,12}, con una alteración de este patrón entre los distintos nodos de la red por defecto, en concreto, entre la corteza frontal medial y el precúneo, regiones clave de esa red^{13,14}, y también en circuitos frontoparietales y frontoestriatotemporales^{15,16}.

En pacientes con trastornos del espectro autista también se ha descrito una sincronización alterada en diferentes redes cerebrales, siendo los primeros hallazgos reportados por Just et al.¹⁷, que emplearon una tarea de comprensión de oraciones, encontrando una reducida conectividad funcional entre diferentes áreas cerebrales (subconectividad) que ha sido comprobada por múltiples estudios con RM funcional^{18–20}; sin embargo, hay hallazgos que evidencian que el déficit de conectividad funcional ocurre también en reposo^{21–24}.

El DCT también comporta una interrupción de las redes neurales, lo que produce importantes trastornos cognitivos y alteraciones del comportamiento, de modo que el daño axonal difuso que produce afecta a los tractos de sustancia blanca que conectan los nodos de las redes cerebrales altamente distribuidas²⁵, siendo las más estudiadas la red por defecto y la red de saliencia, observando que tras un DCT se produce una interacción anormal entre estas 2 redes^{26,27}; en concreto, el grado de lesión en la red de saliencia que conecta la ínsula anterior derecha, el área presuplementaria y la corteza cingulada dorsal anterior parece predecir el funcionamiento en la red por defecto. Estos resultados apoyan que la integridad estructural de la red de saliencia es necesaria para un funcionamiento eficiente en la red por defecto y que un fallo en la coordinación entre las 2 redes

puede producir la aparición de trastornos relacionados con el control inhibitorio²⁸.

Este nuevo tipo de enfoque basado en la conectividad abre nuevas perspectivas para entender los mecanismos subyacentes a los déficits que aparecen después de una afección cerebral, y también los cambios que se producen en la conectividad en el proceso de recuperación.

Plasticidad y reparación cerebral

El hecho de que el funcionamiento cerebral se base en redes presenta una importante ventaja, ya que concede al cerebro las características de ser plástico y cambiante. Hace más de medio siglo Hebb²⁹ planteó que las conexiones neuronales corticales pueden ser remodeladas por nuestra experiencia; desde entonces, la plasticidad en la corteza cerebral se ha estudiado en profundidad tanto en el aprendizaje³⁰ como en respuesta a lesiones cerebrales³¹. Considerando la existencia de redes funcionales, la reorganización de la misma posibilitaría la recuperación funcional del cerebro; por tanto, el fenómeno de la plasticidad cerebral es una característica que, unida a la organización en red y la conectividad, permite que se pongan en marcha los cambios adecuados que lleven al sistema a una reparación después de algún tipo de daño³².

En las lesiones cerebrales la plasticidad se expresa de formas diversas, desde modificaciones funcionales de estructuras ya existentes hasta la formación por crecimiento y proliferación de nuevas estructuras y neuronas³³; de este modo, el cerebro busca sus propias vías de reparación, iniciando una cascada de eventos regenerativos, mediante la creación de sinapsis (sinaptogénesis) en zonas perilesionales, y de neurogénesis a partir de la zona subgranular del giro dentado y el área subventricular³⁴. Las células producidas en los nichos neurogénicos son capaces de migrar hacia el tejido lesionado guiadas por la presencia de determinadas proteínas y factores quimiotácticos³⁵. Además, determinados factores tróficos median los procesos de regeneración de células y fibras, como son el factor neurotrófico derivado del cerebro (conocido como BDNF), la neuropsina (relacionada con el crecimiento neural) y las moléculas Nogo-A y Lingo (que inhiben el crecimiento de las fibras nerviosas).

La plasticidad cerebral como base de la terapia cognitiva y del comportamiento

Desde el inicio de la lesión cerebral se desencadenan mecanismos de plasticidad que permiten cierta reparación y recuperación espontánea, que tiene un límite, siendo más evidente en los primeros 3 a 6 meses después del daño; a partir de aquí, la recuperación continúa durante varios años, pero la curva es «negativamente acelerada», lo que significa que a medida que transcurre más tiempo, más difícil va a ser observar cambios. La terapia cognitiva y del comportamiento se ha propuesto como una de las posibles intervenciones no farmacológicas capaces de potenciar la recuperación.

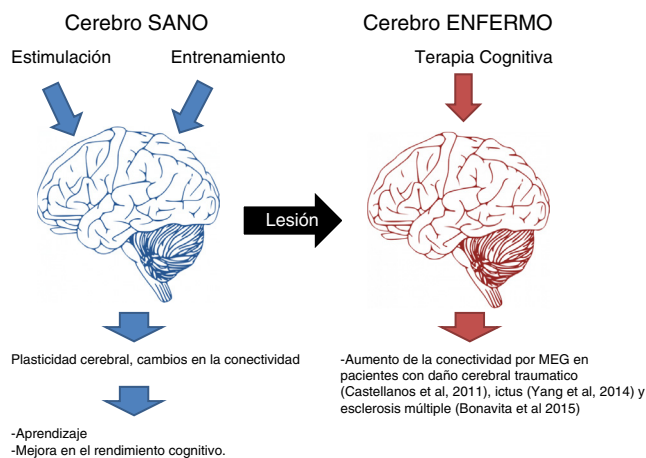


Figura 1 Efectos de la estimulación cognitiva sobre el cerebro sano y enfermo.

La terapia cognitiva consiste en actuar sobre las alteraciones producidas tras un daño cerebral, con el objetivo de restaurar o compensar la función alterada³⁶, mejorando las capacidades del paciente y favoreciendo su reincorporación a las actividades laborales y cotidianas (fig. 1).

El estudio de la eficacia de esta terapia es una cuestión compleja, pero los datos disponibles aportan hechos suficientes para recomendar determinados tipos de intervenciones para la rehabilitación de los problemas de la atención, la velocidad en el procesamiento de información, la memoria y el lenguaje^{37,38}.

Así, varios trabajos con RM funcional muestran evidencias de una reorganización cerebral asociada a la recuperación después de una lesión³⁹, pero no reflejan la cooperación de las áreas limítrofes a la lesión o incluso lejanas en el cerebro. Por otra parte, la remodelación asociada a la recuperación afecta también a la sustancia blanca⁴⁰, por lo que es más adecuado considerar los cambios que se verifican en la interacción entre diferentes áreas del cerebro y no solo las modificaciones locales en los patrones de activación funcional⁴¹. Dicho de otra forma, el funcionamiento cerebral en términos de redes neurales ayuda a entender mejor la relación existente entre la plasticidad observable y los mecanismos de la recuperación. En este sentido, hay estudios con magnetoencefalografía en pacientes con DCT en los que se observa un aumento de la conectividad cerebral tras la realización de un programa intensivo de terapia cognitiva⁴².

Por otra parte, en pacientes con ictus, estudios realizados con RM funcional observan un aumento de la conectividad en regiones funcionalmente relacionadas con el hipocampo en el grupo sometido a terapia cognitiva asistida por ordenador durante 3 meses⁴³.

Algo parecido ocurre en los pacientes con esclerosis múltiple, donde se encontró un aumento de la conectividad funcional en estado de reposo en las cortezas cingulada anterior y parietal inferior tras 8 semanas con el mismo método⁴⁴.

Conclusión

El cerebro es un órgano que funciona de forma holística, mediante una extensa red de circuitos que son

responsables de todos los procesos sensitivomotores, vegetativos y mentales. El conocimiento de la conectividad y la plasticidad cerebral proporciona una nueva perspectiva desde la que abordar el funcionamiento cerebral y su enfermedad, así como los mecanismos de reparación y recuperación que constituyen las bases para el desarrollo de terapias cognitivas y del comportamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Frank García la lectura crítica del artículo y sus correcciones.

Bibliografía

1. Damasio AR. El error de Descartes: la emoción, la razón y el cerebro humano. Crítica: Barcelona; 2006.
2. Hong YJ, Yoon B, Lim SC, Shim YS, Kim JY, Ahn KJ, et al. Microstructural changes in the hippocampus and posterior cingulate in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A diffusion tensor imaging study. *Neurol Sci.* 2013;34:1215–21.
3. Chang YT, Huang CW, Chang YH, Chen NC, Lin KJ, Yan TC, et al. Amyloid burden in the hippocampus and default mode network: Relationships with gray matter volume and cognitive performance in mild stage Alzheimer disease. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e763.
4. Cai S, Huang L, Zou J, Jing L, Zhai B, Ji G, et al., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Changes in thalamic connectivity in the early and late stages of amnesic mild cognitive impairment: A resting-state functional magnetic resonance study from ADNI. *PLoS One.* 2015;10:e0115573.
5. Kern KC, Gold SM, Lee B, Montag M, Horsfall J, O'Connor MF, et al. Thalamic-hippocampal-prefrontal disruption in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2014;8:440–7.
6. Nigro S, Passamonti L, Riccelli R, Toschi N, Rocca F, Valentino P, et al. Structural 'connectomic' alterations in the limbic system of multiple sclerosis patients with major depression. *Mult Scler.* 2015;21:1003–12.
7. Cruz-Gomez AJ, Ventura-Campos N, Belenguer A, Avila C, Forn C. The link between resting-state functional connectivity and cognition in MS patients. *Mult Scler.* 2014;20:338–48.
8. Bonavita S, Gallo A, Sacco R, Corte MD, Bisecco A, Docimo R, et al. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17:411–22.
9. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of «small-world» networks. *Nature.* 1998;393:440–2.
10. Schoonheim MM, Meijer KA, Geurts JJ. Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2015;6:82.
11. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. Cognitive dysmetria as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry. *Schizophr Bull.* 1998;24:203–18.
12. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: A disconnection syndrome? *Clin Neurosci.* 1995;3:89–97.
13. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, Osuch EA, Boksman K, Neufeld RW, et al. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD

- signal in schizophrenic patients: Anomalies in the default network. *Schizophr Bull.* 2007;33:1004–12.
14. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:1279–84.
 15. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage.* 2012;62:2296–314.
 16. Baker JT, Holmes AJ, Masters GA, Yeo BT, Krienen F, Buckner RL, et al. Disruption of cortical association networks in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *JAMA Psychiatry.* 2014;71:109–18.
 17. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: Evidence of underconnectivity. *Brain.* 2004;127:1811–21.
 18. Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. Sentence comprehension in autism: Thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain.* 2006;129:2484–93.
 19. Koshino H, Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. fMRI investigation of working memory for faces in autism: Visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cereb Cortex.* 2008;18:289–300.
 20. Washington SD, Gordon EM, Brar J, Warburton S, Sawyer AT, Wolfe A, et al. Dysmaturation of the default mode network in autism. *Hum Brain Mapp.* 2014;35:1284–96.
 21. Abrams DA, Lynch CJ, Cheng KM, Phillips J, Supekar K, Ryali S, et al. Underconnectivity between voice-selective cortex and reward circuitry in children with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:12060–5.
 22. Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage.* 2010;53:247–56.
 23. Weng SJ, Wiggins JL, Peltier SJ, Carrasco M, Risi S, Lord C, et al. Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain Res.* 2010;1313:202–14.
 24. Kennedy DP, Courchesne E. Functional abnormalities of the default network during self- and other-reflection in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2008;3:177–90.
 25. Kim J, Parker D, Whyte J, Hart T, Pluta J, Ingalhalikar M, et al. Disrupted structural connectome is associated with both psychometric and real-world neuropsychological impairment in diffuse traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20:887–96.
 26. Bonnelle V, Ham TE, Leech R, Kinnunen KM, Mehta MA, Greenwood RJ, et al. Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:4690–5.
 27. Jilka SR, Scott G, Ham T, Pickering A, Bonnelle V, Braga RM, et al. Damage to the Salience Network and interactions with the Default Mode Network. *J Neurosci.* 2014;34:10798–807.
 28. Sharp DJ, Scott G, Leech R. Network dysfunction after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:156–66.
 29. Hebb DO. *The organization of behavior.* New York: Wiley; 1949.
 30. May A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn Sci.* 2011;15:475–82.
 31. Kerr AL, Cheng SY, Jones TA. Experience-dependent neural plasticity in the adult damaged brain. *J Commun Disord.* 2011;44:538–48.
 32. Castellanos NP, Bajo R, Cuesta P, Villacorta-Atienza JA, Paúl N, Garcia-Prieto J, et al. Alteration and reorganization of functional networks: A new perspective in brain injury study. *Front Hum Neurosci.* 2011;5:90.
 33. Hrvoj-Mihic B, Bienvenu T, Stefanacci L, Muotri AR, Semendeferi K. Evolution, development, and plasticity of the human brain: From molecules to bones. *Front Hum Neurosci.* 2013;30:707.
 34. Van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature.* 2002;415:1030–4.
 35. Cayre M, Canoll P, Goldman JE. Cell migration in the normal and pathological postnatal mammalian brain. *Prog Neurobiol.* 2009;88:41–63.
 36. Wilson BA. Neuropsychological rehabilitation. *Annu Rev Clin Psychol.* 2008;4:141–62.
 37. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, Malec JF, Kalmar K, Fraas M, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92:519–30.
 38. De Noreña D, Ríos-Lago M, Bombín-González I, Sánchez-Cubillo I, García-Molina A, Tirapu-Ustárrroz J. [Effectiveness of neuropsychological rehabilitation in acquired brain injury (I): Attention, processing speed, memory and language] Spanish. *Rev Neurol.* 2010;51:687–98.
 39. Muñoz-Céspedes JM, Ríos-Lago M, Paul N, Maestu F. Functional neuroimaging studies of cognitive recovery after acquired brain damage in adults. *Neuropsychol Rev.* 2005;15:169–83.
 40. Scholz J, Klein MC, Behrens TE, Johansen-Berg H. Training induces changes in white-matter architecture. *Nat Neurosci.* 2009;12:1370–1.
 41. Varela F, Lachaux J, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:229–39.
 42. Castellanos NP, Leyva I, Buldú JM, Bajo R, Paúl N, Cuesta P, et al. Principles of recovery from traumatic brain injury: Reorganization of functional networks. *Neuroimage.* 2011;55:1189–99.
 43. Yang S, Jiang C, Ye H, Tao J, Huang J, Gao Y, et al. Effect of integrated cognitive therapy on hippocampal functional connectivity patterns in stroke patients with cognitive dysfunction: A resting-state fMRI study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:962304.
 44. Bonavita S, Sacco R, Della Corte M, Esposito S, Sparaco M, d'Ambrosio A, et al. Computer-aided cognitive rehabilitation improves cognitive performances and induces brain functional connectivity changes in relapsing remitting multiple sclerosis patients: An exploratory study. *J Neurol.* 2015;262:91–100.