

Essor de la neurochirurgie fonctionnelle : le connectome cérébrale revisité

Advances in Functional Neurosurgery: the Brain Connectome Revisited

Hugues Duffau

*Department of neurosurgery - Hôpital Gui de Chauliac - CHU Montpellier - 80 Avenue Augustin Fliche - 34295 Montpellier.
Institute of neuroscience of Montpellier - INSERM U1051 - Team "Plasticity of Central Nervous System, Human Stem Cells and Glial Tumors" - Hôpital Saint Eloi - CHU Montpellier - 80 Av Augustin Fliche - 34091 Montpellier.*

Mots clés

- ◆ Neurochirurgie fonctionnelle
- ◆ Connectivité cérébrale
- ◆ Réseaux neuraux
- ◆ Neuroplasticité

Résumé

Pendant longtemps, une vision localisationniste et statique du fonctionnement cérébral a prévalu. Ce concept était source de limitation pour la chirurgie cérébrale, puisque l'ablation d'une lésion dans une zone a priori « cruciale » générerait selon ce dogme des séquelles inéluctables. Les développements actuels ont permis d'évoluer vers une organisation dynamique du cerveau, i.e. en réseaux complexes, interconnectés et capables de se compenser lors de traumatisme cérébral. Il est effectivement possible de réaliser des cartographies fonctionnelles individuelles, grâce à la neuro-imagerie fonctionnelle, mais aussi en pratiquant les interventions cérébrales sous anesthésie locale: l'éveil peropératoire du patient permet d'identifier et de préserver les structures corticales et sous-corticales « éloquentes ». Cette découverte du connectome cérébral a également ouvert la porte vers la neuro-plasticité, changeant radicalement la conception de la neurochirurgie. Ainsi, dans les tumeurs, il est désormais envisageable d'opérer dans des zones classiquement considérées comme intouchables avec un risque minime d'engendrer une aggravation, tout en majorant l'étendue de la résection et donc de la survie : le principe de « neurochirurgie oncologique fonctionnelle » est né. Ces concepts sont aussi appliqués dans la chirurgie de l'épilepsie, dont l'essence même est d'optimiser la qualité de vie. La meilleure compréhension des réseaux cérébraux a également débouché sur leur modulation, via des stimulations électriques chroniques ayant déjà démontré leur efficacité dans les mouvements anormaux (comme le tremblement dans la maladie de Parkinson), et de plus en plus utilisées dans le traitement des douleurs rebelles ou en psychiatrie (dépressions réfractaires, troubles obsessionnels compulsifs,...). La neurochirurgie mute vers une philosophie « connexionniste », basée sur une connaissance grandissante de la dynamique des circuits cérébraux, et ouvrants des perspectives thérapeutiques dans le domaine de la « chirurgie des réseaux neuraux ».

Keywords

- ◆ Functional neurosurgery
- ◆ Brain connectivity
- ◆ Neural networks
- ◆ Neuroplasticity

Abstract

For a long time, brain functioning was conceived in a localizationist and static workframe. This view was source of limitation for cerebral surgery, because according to this dogma, resection of a lesion involving an area a priori considered as "critical" would generate irrevocable neurological deficits. Recents developments enabled a switch towards dynamic organization of brain processing, based upon complex and interconnected networks able to compensate themselves following cerebral injury. Indeed, it is possible to perform individual functional mapping, thanks to both functional neuroimaging as well as brain surgery under local anesthesia: intraoperative awake mapping allows the indentification and preservation of cortical and subcortical eloquent structures. Advances in cerebral connectomics also opened the door to neuroplasticity, which dramatically changed the neurosurgical philosophy. Therefore, one could now consider to remove brain tumors in regions classically considered as "unoperable" with a minimal risk of neurological worsening, while increasing the extent of resection and thus overall survival: the principle of "functional neurooncology" is born. These concepts begin to be applied to epilepsy surgery, with the main goal of optimizing quality of life. A better understanding of neural networks also resulted in neuromodulation, through deep brain stimulation, which was demonstrated as very efficient in movement disorders (as Parkinson's disease), and growingly used in chronic pain or psychiatric diseases (e.g. severe depression, obsessional compulsive disorders,...). In summary, neurosurgery shifts toward a connectionist view, based on an improved knowledge of dynamic cerebral circuits, and opening new therapeutic avenues in the field of "neural networks surgery".

Correspondance :

*Pr Hugues DUFFAU, Département de neurochirurgie - Hôpital Gui de Chauliac - CHU Montpellier - 80 avenue Augustin Fliche - 34295 Montpellier. - Tel : +33(0)467.336.612 - Fax : +33(0)467.336.912
E-mail : h-duffau@chu-montpellier.fr*

Pendant plus d'un siècle, le fonctionnement cérébral a été essentiellement conçu selon une vision localisationniste, à savoir avec une région précise correspondant à une fonction donnée. L'archétype était l'aire dite « de Broca », censée être la zone du langage articulé (1). De nombreuses autres observations équivalentes ont été rapportées dans l'histoire de la neurologie, tout particulièrement sur la base de corrélations anatomo-fonctionnelles effectuées suite à des lésions du système nerveux central, et plus récemment en utilisant l'imagerie fonctionnelle non-invasive. L'application de ce concept modulaire rigide a longtemps été source de limitation en neurochirurgie, en prétendant a priori que les interventions étaient impossibles dans les zones « éloquentes » du cerveau sans générer de séquelles sévères et irrémédiables. C'est ainsi qu'il a été postulé que les aires de Broca et de Wernicke, la région rolandique ou encore l'insula étaient inopérables. Pourtant, l'essor grandissant des neurosciences cognitives a débouché sur une vision totalement différente de l'organisation du cerveau humain, à savoir connexionniste, rompant définitivement avec le dogme du localisationnisme (2,3).

Les moyens d'étude des faisceaux sous-corticaux

Améliorer la prise en charge des patients porteurs d'une pathologie cérébrale implique non seulement une bonne connaissance de l'histoire naturelle de la maladie, mais également une meilleure compréhension de l'anatomie fonctionnelle dynamique du système nerveux. En ce sens, si le cortex a été étudié depuis la description des premiers cas neurologiques, la connectivité sous-corticale a bénéficié de peu d'attention, empêchant de fait d'appréhender les processus neuronaux dans leur globalité. C'est ainsi qu'en dehors de quelques rares travaux de dissection anatomique des fibres blanches, en particulier menés par Klingner (4), il a fallu attendre le développement récent de l'imagerie par tenseur de diffusion pour commencer à réellement prendre en considération les faisceaux dans les modèles neurocognitifs. Insistons cependant sur le fait que cette technique permet une tractographie non-invasive des fibres grâce à une reconstruction biomathématique basée sur les mouvements de molécules d'eau dans l'IRM. En d'autres termes, il ne s'agit en aucun cas d'une véritable visualisation des voies blanches, mais uniquement d'un reflet très indirect dont le résultat final dépendra du modèle biostastique sélectionné. Qui plus est, une telle tractographie ne peut donner qu'une information anatomique mais en aucun cas fonctionnelle. Cette technique se devrait donc d'être validée avant que de pouvoir être utilisée en pratique clinique routinière, et ne devrait actuellement représenter qu'un outil à visée didactique et de recherche (5).

C'est dans ce contexte qu'a récemment été proposé le principe des stimulations électriques sous-corticales lors de chirurgies cérébrales réalisées chez des patients éveillés pour lésions localisées en zones « éloquentes » à la fois au niveau du cortex et de la substance blanche (6,7). Ces stimulations induisent l'équivalent d'une « lésion virtuelle transitoire », à l'origine d'une perturbation neurologique réversible lorsque la sonde délivrant le courant électrique est apposée au niveau d'un épicycle crucial du réseau sous-tendant la fonction testée- le patient effectuant les tâches tout au long de la procédure opératoire. Si cette méthodologie a été développée dès le début du 20^{ème} siècle, notamment par Penfield qui a décrit le célèbre *homonculus* (8), cette dernière était néanmoins initialement utilisée pour cartographier le cortex, mais non les fibres blanches. L'application récentes des stimulations peropératoires aux faisceaux sous-corticaux a permis pour la première fois de réaliser des corrélations anatomo-fonctionnelles directes et en temps-réel au niveau de la substance blanche, apportant ainsi des données uniques concernant la connectivité cérébrale chez l'homme (9).

Par ailleurs, sur la base de ces informations fonctionnelles originales, des dissections anatomiques de fibres blanches ont été à nouveau conduites en améliorant la méthodologie, à savoir en ne sacrifiant pas le cortex, dans le but d'étudier les faisceaux dans leur ensemble (depuis leur trajet sous-cortical jusqu'à leurs terminaisons corticales) (10,11). Enfin, il est à souligner que l'amélioration constante de la neuro-imagerie couplée aux bio-statistiques a récemment permis d'investiguer la synchronie au sein des réseaux neurono-synaptiques, à savoir de détecter les zones fonctionnant de concert lors d'une tâche donnée, débouchant sur les notions de connectivités fonctionnelle et effective (12).

La combinaison de ces techniques complémentaires a ouvert une fenêtre vers une nouvelle discipline appelée la « connectomique », i.e. la cartographie des connexions neurales.

Le connectome cérébral

Les résultats récents des études multimodales de la substance blanche (en dissection anatomique, tractographie par tenseur de diffusion, électrostimulations axonales) ont ainsi démontré une organisation cérébrale en réseaux parallèles, cortico-sous-corticaux, distribués à large-échelle, interconnectés, et capables de se compenser (du moins en partie) suite à une lésion du système nerveux. En d'autres termes, une fonction n'est pas sous-tendue par une région corticale précise, mais par la mise en synchronie de plusieurs aires délocalisées via la connectivité sous-corticale (9).

Deux types majeurs de connectivité existent : la connectivité « horizontale cortico-corticale » et la connectivité « verticale cortico-sous-corticale ». La première, qui permet de connecter les aires corticales entre elles, est constituée par les « fibres en U » (connexions courtes de part et d'autre d'un sillon), les faisceaux d'association (connexions longues au sein d'un même hémisphère) et les fibres commissurales (connexions entre les deux hémisphères, majoritairement représentées par le corps calleux). Les fibres longues d'association sont elles-mêmes organisées en une double voie, dorsale et ventrale. La voie dorsale, essentiellement sous-tendue par le faisceau longitudinal supérieur (latéralement) et le faisceau cingulaire (mésialement) est impliquée dans la cognition spatiale et le traitement phonologique de l'information langagière, mais aussi dans la mémoire de travail, l'attention, ou encore l'empathie et la mentalisation (13-16). La voie ventrale, constituée par un faisceau direct (le faisceau fronto-occipital inférieur) et une voie indirecte (constituée par le faisceau longitudinal inférieur, le faisceau unciné et le faisceau longitudinal moyen), est surtout impliquée dans le traitement sémantique multimodal (à la fois verbal et non verbal) : cette voie pourrait ainsi intervenir dans la conscience du savoir (i.e. la conscience noétique) (17-20).

La connectivité verticale est quant à elle constituée par les fibres de projection, se terminant dans les noyaux gris centraux (boucles cortico-sous-corticales) ou dans la moelle épinière. Les boucles parallèles de régulation cortico-striato-thalamiques sont impliquées dans la régulation et le contrôle tant du mouvement, de la cognition que de l'émotion (7,21,22).

Ce réseau complexe, constitué en partie de circuits redondants (le cas échéant latents), peut de fait sous-tendre des mécanismes de redistribution fonctionnelle, à la fois dans le développement cérébral ainsi que dans les suites d'un traumatisme : il s'agit du phénomène de neuroplasticité (23). Il faut insister sur le fait qu'un tel potentiel de réorganisation est fortement contraint par la connectivité sous-corticale. En d'autres termes, une lésion corticale pourra le plus souvent être compensée à la condition que les fibres blanches ne soient pas ou que peu lésées (13,24). Ceci explique les erreurs faites dans le passé lors de tentatives de corrélations anatomo-

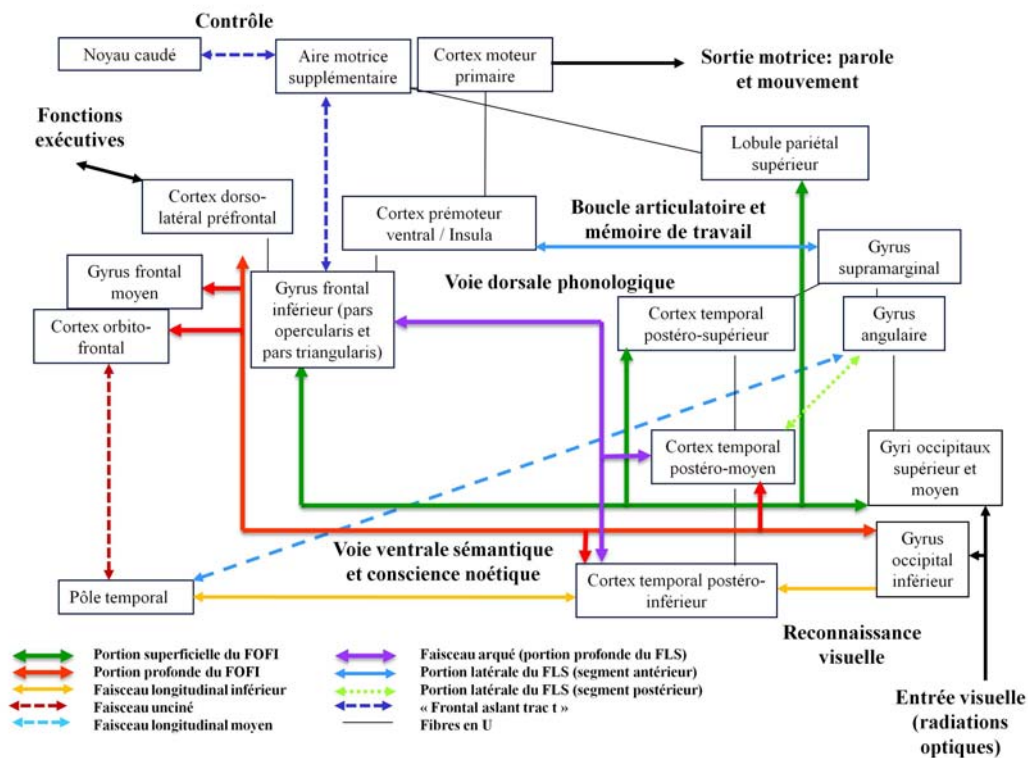


Figure 1 : Modèle revisité de connectivité anatomo-fonctionnelle du langage. (FOFI = Faisceau fronto-occipital inférieur; FLS = Faisceau longitudinal supérieur).

mo-fonctionnelles post-lésionnelles dans une vision localisationaliste : une fonction pouvait être attribuée à tort à une région corticale donnée car touchée par le dommage cérébral, alors que le déficit neurologique était en fait lié à une atteinte des faisceaux sous-jacents - empêchant ainsi la synchronie entre les différents épencentres constitutifs du circuit neural. En effet, une lésion focale sous-corticale peut créer un syndrome de dysconnexionnisme avec retentissement sur l'ensemble du réseau, le trouble fonctionnel n'étant en fine en aucun cas dû à la localisation anatomique précise puisque le désordre en question peut en fait être induit quel que soit l'endroit ou le(s) faisceau(x) sera(ont) endommagé(s). Par exemple, le même déficit de traitement sémantique peut résulter d'une atteinte du faisceau fronto-occipital inférieur, aussi bien dans sa portion frontale, insulaire, temporelle, occipitale que pariétale (9).

Cette meilleure compréhension du connectome cérébral a permis de revisiter les modèles neurocognitifs classiques, tout particulièrement le modèle du langage. En effet, ce dernier ne peut définitivement plus être résumé à une « aire de la compréhension » temporelle postérieure transmettant l'information via le faisceau arqué à une « aire de la production » frontale, mais se doit d'être appréhendé dans une globalité multi-circuits contrainte par la structure anatomique décrite ci-dessus (Fig.1) (25). Par ailleurs, cette connaissance a débouché sur de nombreuses implications dans le domaine de la neurochirurgie fonctionnelle, créant de fait un lien étroit entre neurosciences cognitives et applications cliniques.

Applications en neurochirurgie fonctionnelle

La vision connexionniste et plastique du système nerveux central a tout d'abord ouvert la porte à des chirurgies d'exérèse large pour des tumeurs cérébrales localisées dans des régions traditionnellement réputées comme inévitables sans pour autant générer de séquelles (26). C'est ainsi que, par exemple, les aires de Broca ou de Wernicke ou pu être réséquées sans aphasia résiduelle, que la région centrale a été enlevée

dans déficit sensorimoteur, ou qu'une lobectomie frontale extensive s'est révélée être possible sans syndrome frontal à la clé (y compris au niveau de l'hémisphère gauche chez des patients droitiers) (27,28). A noter que si l'ablation tumorale n'a pas pu être complète lors de la première intervention pour des raisons fonctionnelles (arrêt de l'exérèse au contact des structures déterminées comme éloquentes selon les résultats de la cartographie électrique peropératoire), il a été possible de réopérer des mois ou années plus tard en majorant l'étendue de la résection grâce à des mécanismes de réorganisation fonctionnelles survenus dans l'intervalle et permettant au patient de continuer à mener une vie normale (9,29).

Ce même principe commence à être appliqué dans la chirurgie de l'épilepsie, y compris non lésionnelle, notamment lorsque le foyer épileptogène implique des aires cérébrales « fonctionnelles » mais en fait ayant été compensées par les mécanismes de neuroplasticité susmentionnés (30,31).

Dans le domaine de la neuromodulation pour les mouvements anormaux, une connaissance améliorée des phénomènes oscillatoires au sein des boucles striato-thalamo-corticales parallèles a permis non seulement de définir de nouvelles cibles au niveau des noyaux gris centraux (notamment le noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson, le *globulus pallidus* interne dans la dystonie, etc...) (32), mais également de proposer la réalisation d'une stimulation répétée au niveau du cortex moteur, le cas échéant de façon non invasive via les techniques de stimulation transcrâniennes (33). Le même principe commence à être appliqué dans la chirurgie de la douleur, avec la possibilité d'implanter des électrodes de stimulation, aussi bien en regard du cortex central dans certaines indications précises (34) que dans des cibles profondes - par exemple dans l'algie vasculaire de la face (35). En d'autres termes, le neurochirurgien s'oriente de plus en plus vers une chirurgie de neuromodulation des circuits neuraux distribués que vers « l'inactivation d'une aire cérébrale spécifique ». C'est dans cet état d'esprit que se (re-)développe la neurochirurgie des émotions et comportements, en particulier dans la dépression sévère ou les troubles obsessionnels compulsifs, grâce à la meilleure compréhension des réseaux qui sous-tendent ces fonctions complexes (rôle du *cingulum*, du *stria-*

tum ventral, des fibres de projections qui cheminent dans le bras antérieur de la capsule interne, etc...) (36).

La prochaine étape qui se dessine est celle de la restauration fonctionnelle via l'interface cerveau-machine, basée sur un recueil électro physiologique intracérébral transformé en commandes transmises à un ordinateur capable de compenser la fonction déficitaire (par exemple allumer la lumière ou appeler l'infirmière pour un patient paralysé et incapable de communiquer). Même si les premiers résultats ont semblé encourageants, force est toutefois de reconnaître que les applications sont encore assez limitées. Ceci est en grande partie lié au fait que les études préliminaires se sont contentées d'implanter une seule électrode de recueil (typiquement au sein du cortex moteur primaire), avec de fait un signal de sortie difficile à décoder pour extraire l'ensemble des informations pertinentes susceptibles de guider au mieux la machine censée compenser le désordre neurologique (37). L'avenir sera très certainement orienté vers le positionnement de plusieurs électrodes au sein de différents épices d'un réseau neural déficitaire, avec par conséquent un recueil plus précis et plus exhaustif de données sur l'organisation à la fois spatiale (localisations corticales et sous-corticales) et temporelle (synchronisation) du circuit à modéliser biomathématiquement pour que l'interface cerveau-machine soit plus efficace.

Conclusions

En résumé, la neurochirurgie mute vers une philosophie « connexionniste », basée sur une connaissance grandissante de la dynamique des circuits cérébraux, et ouvrants des perspectives thérapeutiques dans le domaine de la « chirurgie des réseaux neuraux » (38,39). Cette nouvelle approche devrait permettre le développement d'une neurochirurgie de restauration fonctionnelle, à la fois cruciale pour optimiser la qualité de vie des patients neurolésés, mais également pour potentialiser l'essor des neurosciences cognitives en vérifiant les modèles théoriques et en les faisant évoluer via la seule validation objective concernant le système nerveux - à savoir le retour clinique.

Discussion

Commentaire de J Philippon

Hugues Duffau propose une nouvelle conception du fonctionnement cérébral, basée non sur une localisation stricte et fixe, mais sur une organisation dynamique reposant sur des réseaux complexes interconnectés, où les fibres blanches vont jouer un rôle fondamental.

Celui-ci, longtemps négligé, a pu de façon récente être réévalué grâce à l'utilisation de deux méthodes complémentaires, l'une anatomique (imagerie par tenseur de diffusion en IRM) l'autre physiologique par stimulation électrique sous corticale lors d'interventions neurochirurgicales chez les patients éveillés. Ainsi a pu être mise en évidence une connectivité cortico-sous corticale, jouant un rôle fondamental dans l'accomplissement de certaines fonctions. Ces réseaux particulièrement complexes (comme l'atteste la figure 1) sont parfois redondants permettant de comprendre la récupération possible malgré la lésion de certaines zones considérées comme indispensables à l'accomplissement d'une fonction (neuroplasticité). Cette notion entraîne une modification complète des conceptions en matière de neurochirurgie fonctionnelle ou en résection tumorale permettant dans certains cas des exérèses dans des zones considérées comme « éloquentes ».

Il va sans dire que cette communication, même si elle ne fait que compléter des notions déjà largement développées par le

même auteur, constitue une pièce fondamentale dans la conception actuelle du fonctionnement cérébral. Malgré la complexité du problème, elle expose clairement les données de cette évolution neurophysiologique.

Conflit d'intérêt

Aucun

Financement

Aucun

Références

1. Broca P. Nouvelle observation d'aphémie produite par une lésion de la moitié postérieure des deuxième et troisième circonvolutions frontale. *Bulletin de la Société Anatomique*. 1861;6:337-93.
2. Duffau H. *Brain Mapping: From Neural Basis of Cognition to Surgical Applications*. Duffau H (Ed.), Springer Wien New York. 2011.
3. Duffau H. The "frontal syndrome" revisited: lessons from electrostimulation mapping studies. *Cortex* 2012;48:120-31.
4. Klingner J. Erleichterung der makroskopischen Präparation des Gehirns durch den Gefrierprozess. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 1935;36:247-56.
5. Duffau H. Diffusion tensor imaging as a research and educational tool, but not yet a clinical tool. *World Neurosurg*. 2013 [Epub ahead of print].
6. Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP et al. Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomico-functional study. *Brain*. 2002;125:199-214.
7. Schucht P, Moritz-Gasser S, Herbet G, Raabe A, Duffau H. Subcortical stimulation to identify network subserving motor control. *Hum Brain Mapp*. 2013;34:3023-30.
8. Penfield W, Bolchey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*. 1937;60:389-443.
9. Duffau H. The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: new insights provided by serial mappings in glioma surgery. *Cortex*. 2013 [Epub ahead of print].
10. Martino J, De Witt Hamer PC, Vergani F, Brogna C, de Lucas EM, Vázquez-Barquero A et al. Cortex-sparing fiber dissection: an improved method for the study of white matter anatomy in the human brain. *J Anat*. 2011;219:531-41.
11. Sarrubbo S, De Benedictis A, Maldonado IL, Basso G, Duffau H. Frontal terminations for the inferior frontooccipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on amulti-component bundle. *Brain Struct Funct*. 2013;218:21-37.
12. Stam CJ, van Straaten EC. The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol*. 2012;123:1067-87.
13. van Geenen K, Herbet G, Moritz-Gasser S, Duffau H. Limited plastic potential of the left ventral premotor cortex in speech articulation: Evidence From intraoperative awake mapping in glioma patients. *Hum Brain Mapp*. 2013 [Epub ahead of print].
14. Maldonado IL, Moritz-Gasser S, Duffau H. Does the left superior longitudinal fascicle subserve language semantics? A brain electrostimulation study. *Brain Struct Funct*. 2011;216:263-4.
15. Thiebaut de Schotten M, Urbanski M, Duffau H, Vole E, Lévy R, Dubois B et al. Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science*. 2005;309:2226-8.
16. Herbet H, Lafargue G, Moritz-Gasser S, Menjot de Champfleury N, Bonnetblanc F, Duffau H. Inferring a dual-stream model of mentalizing from associative white matter fibers disconnection. *Brain*. In press.
17. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L. New insights into the anatomico-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain*. 2005;128:797-810.
18. Mandonnet E, Nouet A, Gatignol P, Capelle L, Duffau H. Does the left inferior longitudinal fasciculus play a role in language? A brain stimulation study. *Brain*. 2007;130:623-9.
19. Duffau H, Herbet G, Moritz-Gasser S. Toward a pluri-component, multimodal, and dynamic organization of the ventral semantic

- stream in humans: lessons from stimulation mapping in awake patients. *Front Syst Neurosci.* 2013;7:44.
20. Moritz-Gasser S, Herbet G, Duffau H. Mapping the connectivity underlying multimodal (verbal and non-verbal) semantic processing: a brain electrostimulation study. *Neuropsychologia.* 2013;51:1814-22.
 21. Gil Robles S, Gatignol P, Capelle L, Mitchell MC, Duffau H. The role of dominant striatum in language: a study using intraoperative electrical stimulations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:940-6.
 22. Rech F, Herbet G, Moritz-Gasser S, Duffau H. Disruption of bimanual movement by unilateral subcortical electro-stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2013 [Epub ahead of print].
 23. Duffau H. Brain plasticity and tumors. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2008;33:3-33.
 24. Lus T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E, Duffau H. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain". *Neuroimage.* 2011;56:992-1000.
 25. Duffau H, Moritz-Gasser S, Mandonnet E. A re-examination of neural basis of language processing: Proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain Lang.* 2013 [Epub ahead of print].
 26. Duffau H. The challenge to remove diffuse low grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154:569-74.
 27. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for lowgrade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol.* 2005;4:476-86.
 28. Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain.* 2007;130:898-914.
 29. Gil Robles S, Gatignol P, Lehericy S, Duffau H. Long-term brain plasticity allowing multiple-stages surgical approach for WHO grade II gliomas in eloquent areas: a combined study using longitudinal functional MRI and intraoperative electrical stimulation. *J Neurosurg.* 2008;109:615-24.
 30. Gil Robles S, Gelisse P, Vergani F, Moritz-Gasser S, Rigau V, Coubes P et al. Discrepancies between preoperative stereoencephalography language stimulation mapping and intraoperative awake mapping during resection of focal cortical dysplasia in eloquent areas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008;86:382-90.
 31. Duffau H. Towards the application of the hodotopical concept to epilepsy surgery. *World Neurosurg.* 2011;75:431-3.
 32. Benabid AL, Torres N. New targets for DBS. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 1:S21-3.
 33. Koch G. Do Studies on Cortical Plasticity Provide a Rationale for Using Non-Invasive Brain Stimulation as a Treatment for Parkinson's Disease Patients? *Front Neurol.* 2013;4:180.
 34. Cioni B, Meglio M. Motor cortex stimulation for chronic non-malignant pain: current state and future prospects. *Acta Neurochir Suppl.* 2007;97:45-9.
 35. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain.* 2010;11:23-31.
 36. -compulsive disorder: the search for a valid target. *Neurosurgery.* 2007;61:1-11.
 37. Hochberg LR, Bacher D, Jarosiewicz B, Masse NY, Simeral JD, Vogel J, Haddadin S et al. Reach and Grasp by People with Tetraplegia Using a Neurally Controlled Robotic Arm. *Nature.* 2012;485:372-5.
 38. de Benedictis A, Duffau H. Brain hodotopy: from esoteric concept to practical surgical applications. *Neurosurgery.* 2011;68:1709-23.
 39. Duffau H. Surgical neuro-oncology is a brain networks surgery: a "connectomic" perspective. *World Neurosurg.* 2013 [Epub ahead of print].