



Post-stroke hemiplegia rehabilitation: Evolution of the concepts

P. Marque, D. Gasq, E. Castel-Lacanal, X. de Boissezon, I. Loubinoux

► To cite this version:

P. Marque, D. Gasq, E. Castel-Lacanal, X. de Boissezon, I. Loubinoux. Post-stroke hemiplegia rehabilitation: Evolution of the concepts. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2014, 57 (8), pp.520-529. 10.1016/j.rehab.2014.08.004 . inserm-03223415

HAL Id: inserm-03223415

<https://inserm.hal.science/inserm-03223415v1>

Submitted on 10 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Literature review / Revue de la littérature

Post-stroke hemiplegia rehabilitation: Evolution of the concepts

Rééducation de l'hémiplégie vasculaire : évolution des concepts

P. Marque^{a,*}, D. Gasq^b, E. Castel-Lacanal^{a,b}, X. De Boissezon^{a,b}, I. Loubinoux^a

^a Service de médecine physique et réadaptation, CHU Rangueil, 1, avenue Poulhes, 31059 Toulouse cedex 9, France

^b Unité 825 Inserm, CHU Purpan, 1, place Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France

Received 6 August 2014; accepted 6 August 2014

Abstract

Stroke rehabilitation has undergone a revolution over the last three decades. Cohort studies have consistently reinforced the importance of post-stroke rehabilitation to stimulate recovery, but the concepts of empirical methods originally proposed by therapists to rehabilitate these patients have not withstood clinical analysis. Functional neuroimaging and animal models have unveiled the mechanisms underlying functional recovery and helped teams understand its limitations and improvement modalities. These neuroscience discoveries constitute the grounds needed to understand the emergence of new technologies: robotics and virtual reality. The objective of this review of the literature was to select key works in this field to better understand current therapeutic possibilities.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS. Open access under [CC BY-NC-ND license](#).

Keywords: Stroke; Rehabilitation; Neuroimaging; Hemiplegic; Plasticity

Résumé

La réadaptation des patients victimes d'AVC a connu une véritable révolution au cours des 3 dernières décennies. Les études de cohortes ont toujours souligné l'intérêt de la réadaptation après un AVC pour stimuler la récupération, mais les concepts des méthodes empiriques initialement proposées par les thérapeutes pour rééduquer ces patients n'ont pas résisté à l'analyse clinique critique. Parallèlement, les travaux de neuroimagerie fonctionnelle et les modèles animaux ont permis tout d'abord d'objectiver les mécanismes de la récupération fonctionnelle, puis d'en comprendre les limites ainsi que les modalités d'amélioration. Ces découvertes des neurosciences sont les bases sans lesquelles on ne peut pas comprendre l'apparition des nouvelles technologies : robotique et réalité virtuelle. Cette revue de la littérature se propose de faire une sélection de ces travaux clés qui permettent de mieux comprendre les propositions actuelles.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

Mots clés : AVC ; Rééducation ; Imagerie fonctionnelle ; Hémiplégique ; Plasticité

1. English version

1.1. Introduction

Recovery is a spontaneous phenomenon observed even in the absence of rehabilitation, and has been known to physicians

for a long time. In the 19th century, Broca defined vascular syndrome as the onset of a sudden focal deficit improving over time, thus enclosing in the definition of stroke itself the notion of recovery [1].

In the eighties, cohort studies validated the improvement of impairments and autonomy in the weeks following a stroke. The Copenhagen study [2,3] published in the Annals of Physical Medicine and Rehabilitation (AMPR) in the nineties is one of these studies. Because of its prospective and exhaustive nature in the relatively homogenous Danish health care system, especially in the rehabilitation field, it became a flagship study. This clinical study evaluated motor impairments and autonomy

* Corresponding author. Service de médecine physique et réadaptation, CHU Rangueil, 1, avenue Poulhes, 31059 Toulouse cedex 9, France.

E-mail address: marque.ph@chu-toulouse.fr, philippe.marque@gmail.com (P. Marque).

post-stroke, from the admission into the neurology unit up to the discharge from the PM&R center. Results from this study validated the existence of motor recovery affecting, contrarily to the notions too readily widespread later on, all categories of hemiplegic patients, including the most severe ones: 40% of patients with severe motor impairments during the acute phase end up with mild or moderate impairments after the recovery process [3].

The second relevance of this study was its valuable analysis of the recovery time course: for motor impairments, most improvements occur during the first 15 weeks, regardless of the severity of the initial motor deficit [2]. This was a very original result at a time when it was the norm to speak of recovery over the span of several years. Furthermore, this rather quick timeline suggests, by analogy with the child's development, the notion, still debated today, of critical period. Several other studies validated this motor recovery kinetic and it is now commonly used to define residual motor impairments as stable and chronic after six months post-stroke [4].

1.2. Rehabilitation improves motor recovery

In parallel, since the eighties the number of publications on the impact of rehabilitation or physiotherapy on this recovery process has continued to increase. One of the first systematic reviews of the literature on this topic was published by Ottenbacher and Jannell in 1993 [5]. Since then, several meta-analyses have been devoted to this theme [4–17]. Along the years, the conclusions of these reviews have been constant. First of all these different studies continuously backed-up the evidence of the effectiveness of rehabilitation on post-stroke motor recovery: today 467 controlled studies on this topic have been identified amounting to 25,373 patients [12]. Rehabilitation care can improve the recovery of lower limb [9,16,17] and upper limb [6,9] impairments, gait [13] and balance [16,17], as well as autonomy in activities of daily living [4,5,11,14].

For the past 30 years, various publications have reported the same factors promoting effective post-stroke rehabilitation.

Early management is a factor affecting the effectiveness of post-stroke rehabilitation [4,10,18,19]. The issue of harmful effects of exercise during the initial phase in the intensive care unit remains, even if the results of two recent clinical studies are rather reassuring [20,21]. However, beyond that first week, all studies agree that rehabilitation care should be initiated.

Rehabilitation care intensity is also a factor promoting effective stroke rehabilitation [8,9]. In this case again, the optimal dose has not been clearly determined, but 30 minutes of daily physiotherapy have been validated as more effective than 30 minutes three times a week and this duration seems to be the minimum amount recommended to observe positive effects on gait and autonomy [5,8,9]. In the framework of constraint-induced movement therapy (CIMT), the daily duration of rehabilitation therapy was sometimes increased up to six hours per day [4,6].

Finally, the medical team effect is an element frequently encountered [4,11,18]. Rehabilitation care in multidisciplinary

units specialized in neuro-rehabilitation seems more effective than the one proposed by a non-specialized or non-coordinated rehabilitation unit.

However, these studies do not highlight a stroke-specific physiotherapy technique. This was an essential result in the context of the nineties. In fact at the time, post-stroke physiotherapy was made up of different empirical techniques often identified by the names of their creator: Bobath, Brunstrom, Vojda, Kabat, Perfetti. . . Sixteen controlled studies have compared these different techniques especially the ones most often used at the time: Bobath and Brunstrom [5,7,17].

These comparisons might seem dated today, yet on a fundamental level they remain relatively interesting and at the time, these two techniques did seem dramatically opposed.

The first one, the Bobath method, proposes techniques based on spasticity and the inhibition of automatic reactions, and recommends avoiding any type of strength training exercises, which are suspected of increasing these spastic phenomena considered archaic and noxious for motor recovery. The second one, the Brunstrom method, uses techniques based on repetitive training of the automatic reflexes, including resistance training, which are both strictly prohibited in the Bobath method. However, no comparative study has evidenced the superiority of one of these techniques over the other [7,17].

At the same time, several studies reported conclusions that were not in favor of the concepts underlying the Bobath method. Thilmann et al. [22] highlighted that in spastic subjects, the gain in stretch reflexes was more altered than the onset threshold of stretch reflexes. The authors did not find stretch reflexes below 35°/s., where under that threshold difficulties were more related to the paralysis than the spasticity itself. Furthermore, additional studies showed that physical exercise, especially strength training, which is banned in the Bobath method, did not increase spasticity in a chronic manner [23,24].

In fact, physiotherapy appeared to be an effective treatment to promote motor recovery post-stroke, yet the precise modalities of an effective therapy were not properly defined in the nineties. However, at the time, it seemed quite clear that these modalities did not rely on acquiring specific, empirical techniques difficult to master for most physiotherapists.

1.3. Uncovering brain plasticity after a stroke

Brain plasticity is defined as all the mechanisms allowing the brain to adapt its own function to a new situation. The evidence of lasting clinical improvements post-stroke did in fact brought to light this type of adaptation. In the eighties already, some authors [25] after having drawn conclusions from animal studies in dissimilar contexts explained post-stroke functional recovery by mechanisms that unveiled redundant neuronal networks, alterations in synaptic effectiveness or dendritic sprouting phenomena.

The appearance of brain functional neuroimaging validated these mechanisms of motor recovery. These imaging techniques

can measure the local blood flow, either by using a radiotracer as in PET scans, or using the paramagnetic properties of oxyhemoglobin in fMRI. These methods assume that in the brain this blood flow is directly correlated to neuronal activation. Since the differences in blood flow between two tasks are quite modest, they need task repetition and a statistical analysis of the differences observed to evidence these differences. In fact, results are presented as a mapping of the statistical differences obtained between two situations: movement and rest for example. PET study of brain activation in case controls who recovered in a satisfactory manner from a subcortical lacunar infarct (LACI) showed a reorganization of the somatotopic arrangements of the primary motor areas for these patients when they performed opposite movement of the thumb and the other fingers. Chollet et al. [26] found an activation affecting both hemispheres when moving the paretic hand. However, Weiller et al. [27] did not observe in similar patients the same activation, but rather a displacement of the hand-related cortical activation towards the facial motor areas. Beyond their interpretation which remains quite complicated, these results validate for the first time the existence of brain plasticity in stroke patients.

Brain imaging has validated some mechanisms involved in these brain plasticity phenomena. Diaschisis [28] was the first of these mechanisms to be uncovered. The definition of diaschisis corresponds to a depression of blood flow in certain areas of the brain not directly injured but functionally connected to the necrotic area. In other words, part of the impairment-related symptoms observed in patients with neurovascular lesions is correlated to the phenomenon of deafferentation of brain areas that are not impaired but which receive projections from the injured area. Crossed cerebellar diaschisis (CCD) was the first mechanism to be highlighted and could explain the highly ataxic nature of some types of motor impairments observed after lesions of the middle cerebral artery (MCA) territory. The second mechanism evidenced was the discovery of a pre-existing, yet inactive, network able to substitute itself to the deficient function. When this network is located in the same functional area the term “redundant” [29] is commonly used, when this substitution relies on networks located farther away in areas normally used by other functions, the term “vicarious” is preferably used [30]. In all cases, in order for all these networks to become functional, long term potentiation or long term depression (LTP) or LTD synaptic changes are required.

1.4. Brain plasticity: is it always a positive phenomenon?

Nevertheless, more than a decade was necessary to understand the real meaning of these changes. First of all, Loubinoux et al. [31,32] described the time course of these changes in patients who recovered in a satisfactory manner. They showed that the interpretation of these results was not univocal. In fact, 15 days post-stroke the increase in the activations observed were rather evidenced on the ipsilateral side of the solicited hand with a decreased cortex activation in the injured side. These images appeared to be quite similar to the ones described by Chollet 10 years earlier [26]. Four months

post-stroke, we can observe a lateral reorganization of these activations on the contralateral side [31,32]. These activations remain significantly greater than in the control group. One year later, the authors did not find any differences compared to the control group [31,32].

In parallel, Murase et al. in 2004 [33] reported the noxious role of interhemispheric inhibition post-stroke. This author showed that in the 20 milliseconds before a unilateral hand movement, there was a marked reduction in interhemispheric inhibition mechanisms normally observed in healthy subjects at rest [34]. This decrease is always limited and in all cases less important on the hemiplegic side vs. the healthy side for stroke patients but also compared to a population of healthy subjects. Murase et al. developed the concept of maladaptive brain plasticity [33]. The lesion triggers a decreased interhemispheric inhibition from the injured hemisphere towards the healthy one. This reduction leads to an overactivation of the ipsilateral motor networks, which in turn trigger an increased inhibition of the injured hemisphere. This imbalance mechanism affecting the interhemispheric inhibition equilibrium might, at least initially, worsen the impairments and explain the activations observed by Loubinoux et al. 15 days post-stroke [31,32]. Brain plasticity could represent a negative factor in some circumstances (Fig. 1).

1.5. Brain plasticity is limited

Certainly, neuroimaging studies might present several sources of bias: small cohort, over-representation of sub-cortical lesions and moderate impairments. However, they were able to propose a hierarchical ranking in the recovery process and set the limits of spontaneous brain plasticity. When the supplementing network is anatomically and functionally close to the initial injured network (redundancy) the deficit is less severe and the recovery will be better [35–41]. Conversely, when the compensation network is located at a distance from the initial network the impairment will be more severe and the recovery will be partial or of poor quality [26,42–44]. In adults with hemiplegia, the use of a compensation network contralateral to the lesion and thus ipsilateral to the movements of the paretic hand, translates into a poor quality recovery and the persistence of severe impairments. To model this principle, some authors proposed a lateralization index [45–47]. This index calculates the ratio between the volumes of activated pixels in the motor areas contralateral to the movement and for all the ipsilateral or contralateral motor areas. This index varies between 0 and 1. An index score close to 1 supports proper brain plasticity and points to a good recovery. This index is now used in neuroimaging studies as an intermediate criterion to evaluate the impact of some rehabilitation or pharmacological interventions on recovery [48,49].

1.6. Animal models in rehabilitation studies

It is also in the eighties that the first animal models appeared. The first of them was the enriched environment model and concerned the rat [50]. This model was initially used to study

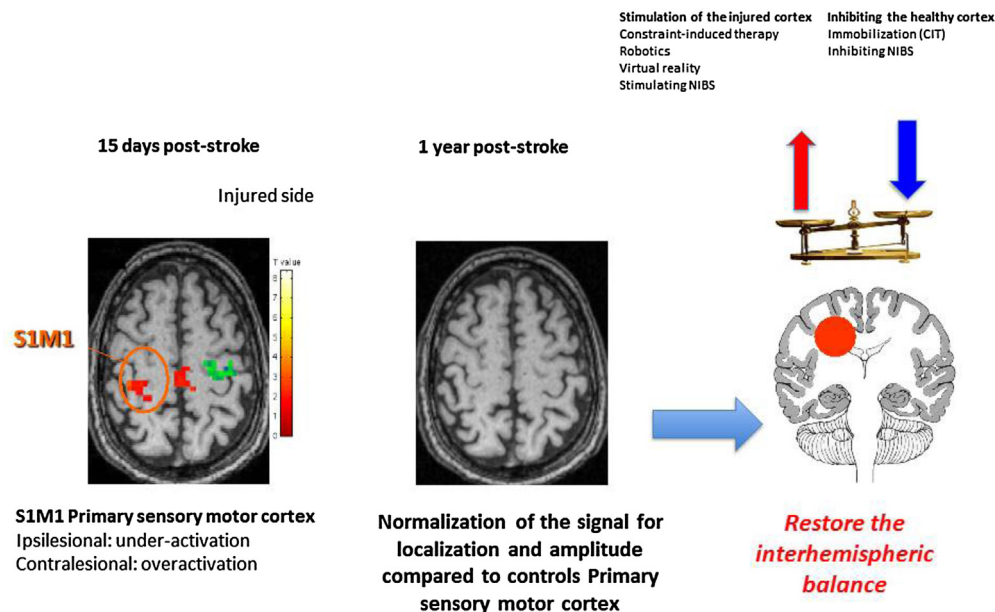


Fig. 1. Principles of new rehabilitation techniques post-stroke. Neuroimaging [31,32] and electrophysiology [33] studies showed an imbalance of the interhemispheric equilibrium, responsible for an overactivation of the healthy hemisphere and under-activation of the injured hemisphere. The objective of these new rehabilitation techniques is to restore the interhemispheric balance by stimulating the injured hemisphere and/or inhibiting the healthy hemisphere (CIT: constraint-induced therapy; NIBS: non-invasive brain stimulation–rTMS, tDCS).

Adapted from Loubinoux et al. [31].

developmental brain plasticity in newborns. This model was adapted to post-lesions plasticity. The enriched environment is represented by a larger cage, with a diversity of architectural settings and accessories, with several animals in it. This environment stimulates the relationships between the animals and implicitly offers to the rats a greater range of motor activity than in an individual cage. Rats placed after a vascular lesion of the MCA, in cages with an enriched environment presented, after a few weeks, a better quality motor recovery on the clinical tests than rats in individual cages [50]. Furthermore, on a histological level, the density of dendrites per neurons was greater in rats placed in the enriched environment underlining a more important sprouting [50].

Similarly, a rehabilitation model was developed in monkeys. Precise and reproducible brain mapping is possible thanks to cortical micro-stimulation techniques. Nudo et al. studied the reorganization of brain topography after a vascular lesion in the hand territory in adult squirrel monkeys [51]. He first noted that in the hours following the lesion, areas peripheral to the lesion appeared and responded by contractions of the wrist and fingers. These results underline a rapid plasticity, probably by the unveiling of inactive networks. But after a few weeks, Nudo et al. observed a disappearance of these stimulation sites answering to the wrist and fingers in favor of other areas answering to the elbow and shoulder [51]. Conversely, in monkeys where the healthy upper limb was immobilized, thus making it mandatory to use the impaired limb, the number of areas and the cortical surface, when stimulated, led to an increased response in the hand, wrist and finger muscles [52,53]. This study underlined a use-dependent plasticity as well as competition phenomena between cortical representations. Similar use-dependent cortical representation competition

phenomena or dependent or sensory afferents were highlighted in humans: in upper-limb amputees [54] or right after having placed a tourniquet [55]. A catch phrase was then proposed as a rehabilitation motto: “use it or lose it”.

1.7. Sensory stimulation, constraint-induced therapy

Constraint-induced therapy of the healthy upper limb is also a technique that has showed its effectiveness in humans, on a clinical level in studies with a good methodology [56], as well as on intermediate criteria in functional neuroimaging trials [40] or TMS cortical mapping studies [57].

Yet constraint-therapy is a technique only concerning a small portion of paretic patients. It is not meant for patients who are too severely impaired or during the first stages of rehabilitation training.

Passive mobilization is involved in the effectiveness of rehabilitation during the initial stages and in patients who are completely paralyzed. In fact, PET [58] or EEG/fMRI [59] neuroimaging studies showed that passive mobilization allowed the activation of motor networks. Furthermore, passive rehabilitation training is able to durably alter brain activation as evidenced by fMRI in healthy [60] and hemiplegic subjects [61] alike. These results are in accordance with clinical studies that showed the positive effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on motor recovery [62]. Finally, Conforto et al. [63] reported that two hours of TENS in the median territory enabled the improvement of hand grip function in chronic hemiplegic patients.

The effects of passive mobilization are probably limited if they are not integrated within a finalized movement and an associative learning process. In fact, coupled stimulation

techniques associating peripheral electrical stimulation and central stimulation via TMS done in healthy [64–66] and hemiplegic [67] patients, showed that sensory stimulations are often more effective when coupled to an associative learning conditioning training.

Afterwards, robotics and virtual reality techniques appeared as interesting techniques since these tools can provide repeated and finalized movement even in severely impaired patients.

1.8. *Post-lesion brain plasticity and critical period*

Finally, studies conducted in rats, underline the notion of critical period similar to the framework of developmental plasticity. The positive effects of the enriched environments are no longer perceived if the animal is placed in this type of environment beyond week 4 post-stroke [68,69]. These results obtained in animal models are similar to other results reported in human subjects. The recovery timeline post-stroke described in a cohort study promotes these mechanisms [2]. A longitudinal study of coupled stimulation in stroke patients with hemiplegia showed that brain plasticity capacities were greater three months after the stroke than at 1-year post-stroke [67]. This notion of critical period does not imply the absence of brain plasticity on the long term, but rather that in the weeks following the lesion, facilitation mechanisms and brain plasticity are predominant compared to mechanisms regulating brain plasticity inhibition [69]. These results underline the relevance of intensive daily rehabilitation care during the first few weeks post-stroke.

Neuroscience and clinical studies from the end of the 20th century have completely altered the way we approach stroke rehabilitation. We went from rehabilitation care based on empirical methods that were quite analytic, to rehabilitation care focused on tasks and repetition: use or lose the function. The principles of stroke rehabilitation for patients with hemiplegia are now quite similar to the ones for motor learning.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

2. *Version française*

2.1. *Introduction*

La récupération est un phénomène spontané qui est observé même en l'absence de réadaptation et qui est connu des cliniciens depuis longtemps. Broca au 19^e siècle définissait le syndrome vasculaire comme l'apparition d'un déficit brutal, focal et qui s'améliore avec le temps, incluant donc dans la définition même de l'AVC la notion de récupération [1].

Dans les années 1980, les études de cohortes ont permis de vérifier cette amélioration des déficiences et de l'autonomie dans les semaines qui suivent un AVC. La cohorte de Copenhague [2,3] publiée dans les APMR dans les années 1990 est une de ces études. Son caractère prospectif, exhaustif, dans un système de

santé danois relativement homogène en particulier dans le domaine de la réadaptation, en font une étude emblématique. Cette étude clinique a évalué les déficiences motrices et l'autonomie après AVC, de l'admission en unité de neurologie jusqu'à la sortie du centre de réadaptation. Ses résultats confirment l'existence d'une récupération motrice touchant, contrairement aux notions trop souvent répandues par la suite, toutes les catégories de patients hémiplegiques, y compris les plus sévèrement atteints initialement : 40 % des patients présentant un déficit moteur très sévère à la phase aiguë ont un déficit léger ou moyen à l'issue du processus de récupération [3].

Le second intérêt de cette étude est d'avoir étudié le décours temporel de cette récupération : l'essentiel des progrès en termes de déficiences motrices est effectué au cours des 15 premières semaines quelle que soit l'importance du déficit moteur initial [2]. Il s'agit là d'un résultat tout à fait original à une époque où il était de coutume de parler de récupération sur des périodes de l'ordre de plusieurs années. Par ailleurs, ce décours temporel relativement rapide suggère par analogie avec le développement de l'enfant, la notion encore discutée de nos jours, de période critique. Plusieurs autres études ont confirmé cette cinétique de la récupération motrice et il est classique maintenant de définir le déficit moteur séquellaire comme stable et chronique à partir du 6^e mois [4].

2.2. *La réadaptation améliore la récupération*

Parallèlement, le nombre de publications concernant l'influence de la réadaptation ou de la kinésithérapie sur ces processus de récupération n'a cessé d'augmenter depuis les années 80. Une des premières revues systématiques sur ce sujet est publiée par Ottenbacher et Jannell en 1993 [5]. Depuis de nombreuses méta-analyses ont été consacrées à ce sujet [4–17]. Les conclusions de ces revues restent constantes au fil du temps. Tout d'abord ces différents travaux n'ont cessé de renforcer l'évidence de l'efficacité de la rééducation sur la récupération motrice après AVC : actuellement 467 essais contrôlés peuvent être identifiés sur cette question représentant 25 373 patients [12]. La prise en charge de réadaptation permet d'améliorer la récupération du déficit moteur du membre inférieur [9,16,17] et du membre supérieur [6,9], de la marche [13] et de l'équilibre [16,17], de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne [4,5,11,14].

Les facteurs d'efficacité de la réadaptation après AVC restent les mêmes de publications en publications depuis maintenant 30 ans.

La précocité de la prise en charge en réadaptation est un facteur de l'efficacité de la réadaptation [4,10,18,19]. Il existe certes des interrogations sur le caractère délétère de l'exercice au décours de la phase initiale en soins intensifs, même si les résultats de deux essais récents sont plutôt rassurants [20,21]. Mais au-delà de cette première semaine, toutes les études montrent que la réadaptation doit être débutée.

L'intensité de la prise en charge est aussi un facteur essentiel de l'efficacité de la réadaptation [8,9]. Ici encore la dose optimale n'est pas clairement déterminée, mais 30 min de kinésithérapie quotidienne sont plus efficaces que 30 min trois

fois par semaine et semblent être le minimum recommandé pour observer une efficacité de la prise en charge sur la marche et l'autonomie [5,8,9]. Dans le cadre des protocoles de thérapie contrainte, la durée quotidienne de réadaptation a pu être portée jusqu'à 6 h par jour [4,6].

Enfin l'effet équipe est un élément régulièrement retrouvé [4,11,18]. La prise en charge dans des unités pluridisciplinaires, spécialisées en neuroréadaptation semble plus efficace que celle proposée par une unité de réadaptation non spécialisée ou non coordonnée.

Par contre, ces études ne permettent pas d'identifier une technique de kinésithérapie spécifique à l'hémiplégie vasculaire. Il s'agit d'un résultat essentiel dans le contexte des années 1990. En effet, la kinésithérapie après AVC à cette époque est constituée de différentes techniques empiriques le plus souvent identifiées par le nom de leur créateur : Bobath, Brunstrom, Vojda, Kabat, Perfetti... 16 essais contrôlés ont comparé ces différentes techniques et plus particulièrement les deux plus utilisés à cette époque : Bobath et Brunstrom [5,7,17].

Si ces comparaisons peuvent apparaître désuètes aujourd'hui, elles restent sur le plan fondamental, relativement intéressantes. En effet sous leurs formes de l'époque, ces deux techniques peuvent apparaître comme radicalement opposées. L'une, la méthode Bobath, propose des techniques d'inhibition de la spasticité et des réactions automatiques, elle recommande d'éviter tout exercice en force suspect d'augmenter ces phénomènes spastiques considérés comme archaïques et péjoratifs pour la récupération. L'autre, la méthode Brunstrom, utilise des techniques de renforcement des réactions réflexes automatiques, y compris contre résistance, qui sont rigoureusement prohibées par la méthode Bobath. Pourtant aucun essai comparatif n'a permis de mettre en évidence de supériorité d'une de ses techniques sur l'autre [7,17].

Parallèlement plusieurs travaux ont proposé des conclusions qui n'étaient pas favorables aux concepts sous-tendant la méthode Bobath. Thilmann et al. [22] montrent que le gain du réflexe d'étirement est plus modifié que le seuil d'apparition du réflexe chez le sujet spastique. Il ne retrouve pas de réflexe d'étirement en dessous de 35°/s. En dessous de ces vitesses les difficultés sont donc plus en rapport avec la paralysie qu'avec la spasticité. De même, d'autres travaux ont montré que l'exercice physique et en particulier, le renforcement musculaire qui était pénalisé dans la méthode Bobath, n'augmentait pas de façon chronique la spasticité [23,24].

La kinésithérapie apparaît donc comme un traitement efficace pour favoriser la récupération motrice après AVC, mais les modalités précises de cette efficacité restent encore à définir dans les années 1990. Il semble pourtant déjà clair que celles-ci ne passent pas par l'acquisition de techniques spécifiques, empiriques difficiles à maîtriser pour la plupart des kinésithérapeutes.

2.3. Mise en évidence de la plasticité cérébrale après lésion vasculaire

La plasticité cérébrale est définie comme l'ensemble des mécanismes qui permettent au cerveau d'adapter son

fonctionnement à une situation nouvelle. La mise en évidence d'une amélioration clinique durable après une lésion cérébrale vasculaire est en soit déjà la mise en évidence de ce type d'adaptation. Déjà dans les années 1980, par déduction des résultats d'études réalisées chez l'animal dans des contextes pourtant souvent éloignés, certains auteurs [25] proposaient pour expliquer la récupération fonctionnelle après lésion cérébrale chez l'adulte, des mécanismes de démasquage de réseaux neuronaux redondants, des modifications d'efficacité synaptiques ou des phénomènes de bourgeonnements dendritiques.

L'arrivée de l'imagerie fonctionnelle cérébrale a permis d'objectiver ces mécanismes de la récupération de la motricité. Ces techniques d'imagerie permettent de mesurer le débit sanguin cérébral local soit par l'utilisation d'un radio-isotope dans le cas du TEP, soit par l'utilisation des propriétés paramagnétiques de l'oxyhémoglobine dans l'IRMf. Ces méthodes font l'hypothèse qu'au niveau cérébral ce débit sanguin est linéairement corrélé à l'activation neuronale. Les différences de débit entre deux tâches étant modestes, elles nécessitent pour être mises en évidence la répétition des tâches et une analyse statistiques des différences observées. Les résultats sont donc présentés sous forme de cartographie des différences statistiques obtenues entre deux situations : mouvement et repos par exemple. L'étude en TEP de l'activation cérébrale réalisée chez des cas témoins ayant bien récupéré d'un AVC lacunaire sous-cortical montre qu'il existe une réorganisation de la somatotopie des aires motrices primaires chez ces patients lors de la réalisation de mouvements d'opposition du pouce et des autres doigts. Chollet et al. [26] retrouvent une activation intéressant les deux hémisphères, lors d'un mouvement de la main parétique. De son côté, Weiller et al. [27] observent chez un patient similaire, non pas une activation bilatérale, mais un déplacement de l'activation corticale correspondant à la main, vers les aires de la face. Au-delà de leur interprétation qui reste compliquée, ces résultats objectivent pour la première fois l'existence d'une plasticité cérébrale après lésion cérébrale chez l'adulte.

L'imagerie cérébrale a permis aussi de valider certains mécanismes mis en jeu au cours de ces phénomènes de plasticité cérébrale. Le diaschisis [28] fut le premier de ces mécanismes. Le diaschisis correspond à la baisse de débit sanguin cérébral dans certaines zones cérébrales non lésées mais reliées fonctionnellement avec la zone nécrosée. En d'autre terme, une partie des symptômes déficitaires observés chez les patients victimes de lésions neurovasculaires est en relation avec un phénomène de déafférentation d'aires cérébrales non lésées mais recevant des projections issues de la zone lésée. Le diaschisis cérébelleux fut un de premiers à être mis en évidence et pourrait expliquer le caractère très ataxique de certaines formes de déficits moteurs observés après lésion du territoire de l'ACM.

Le démasquage d'un réseau préexistant mais quiescent capable de suppléer la fonction déficitaire fut le second mécanisme mis évidence. Lorsque ce réseau se situe dans le même territoire fonctionnel le terme de redondance [29] est habituellement utilisé, lorsque cette suppléance fait appel à des réseaux plus lointains situés dans des territoires initialement

utilisés par d'autres fonctions, le terme de vicariance est préféré [30]. Dans tous les cas, pour que ces réseaux deviennent fonctionnels des modifications de l'efficacité synaptique de type LTP ou LTD sont nécessaires.

2.4. *La plasticité cérébrale : un phénomène toujours positif ?*

Néanmoins, il a fallu plus d'une décennie pour comprendre le sens exact de ces modifications. Tout d'abord, Loubinoux et al. [31,32] ont décrit le décours temporel de ces changements chez des patients ayant bien récupéré. Elle montre que l'interprétation de ses résultats n'est pas univoque. En effet 15 j après l'AVC l'augmentation des activations observées sont plutôt ipsilatérales à la main mobilisée avec une diminution d'activation dans le cortex du côté lésé. Ces images apparaissaient en définitive relativement proches de celle observée par Chollet 10 ans plus tôt [26]. Quatre mois après l'AVC on assiste à une relatalisation des activations du côté controlatéral [31,32]. Ces activations restent significativement plus importantes que dans la population témoin. Un an plus tard ces auteurs ne retrouvent plus de différences avec le groupe de témoin [31,32].

Parallèlement Murase et al. en 2004 [33] mettaient en évidence le rôle délétère de l'inhibition interhémisphérique après lésion cérébrale. En effet cet auteur a montré qu'il existe dans les 20 ms qui précèdent un mouvement unilatéral de la main, une levée des mécanismes d'inhibition interhémisphérique normalement observée chez le sujet sain au repos [34]. Cette diminution est toujours limitée et dans tous les cas beaucoup moins importante du côté hémiparétique aussi bien par comparaison au côté sain qu'à une population de sujet sain. Murase et al. développent le concept de plasticité cérébrale inadaptée [33]. La lésion déclenche une diminution de l'inhibition interhémisphérique de l'hémisphère lésé vers le sain. Cette diminution conduit à une hyperactivation des réseaux moteurs ipsilatéraux qui en retour vont augmenter l'inhibition de l'hémisphère lésé. Ce mécanisme de déséquilibre de la balance inhibitrice interhémisphérique, pourrait au moins initialement, majorer le déficit et expliquer les activations observées par Loubinoux et al. 15 jours après l'AVC [31,32]. La plasticité cérébrale pouvait être un facteur négatif dans certaine circonstance.

2.5. *La plasticité cérébrale est limitée*

Les études de neuroimageries présentent certainement plusieurs sources de biais : petite population, sur-représentation des lésions sous-corticales et des déficits modérés. Elles ont permis pourtant de proposer une hiérarchie dans les processus de récupération et de fixer les limites de la plasticité cérébrale spontanée. Plus le réseau de suppléance est proche anatomiquement et fonctionnellement du réseau initial lésé (redondance) plus le déficit est léger et meilleure sera la récupération [35–41]. À l'opposé plus le réseau de compensation se situe à distance du réseau initial plus le déficit sera lourd et la récupération partielle ou de mauvaise qualité [26,42–44].

L'utilisation d'un réseau de compensation controlatéral à la lésion et donc ipsilatéral aux mouvements la main lésée se traduit chez l'adulte hémiparétique, par une récupération de mauvaise qualité et par la persistance d'un déficit important. Pour modéliser ce principe, un indice de latéralisation a été proposé par certains auteurs [45–47]. Cet indice fait le ratio entre les volumes de pixels activés dans les aires motrices controlatérales au mouvement et dans l'ensemble des aires motrices ipsi- ou controlatérales. Cet indice varie entre 0 et 1. Un indice proche de 1 signe une plasticité cérébrale favorable et est en faveur d'une bonne récupération. Cet indice est maintenant utilisé dans les études en neuroimagerie comme critère intermédiaire pour évaluer l'influence sur la récupération de certaines interventions rééducatives ou médicamenteuses [48,49].

2.6. *Les modèles animaux de rééducation*

C'est dans les années 1980 que sont aussi apparus les modèles animaux. Le premier de ces modèles est celui de l'environnement enrichi et concerne le rat [50]. Il s'agit d'un modèle initialement utilisé pour étudier la plasticité développementale chez le nouveau-né. Ce modèle a été adapté à la plasticité postlésionnelle. Le milieu enrichi est représenté par une cage de taille plus importante, avec une diversité architecturale et d'accessoire, où plusieurs individus sont présents. Il s'agit donc d'un environnement qui stimule les relations inter-individus et qui implicitement impose aux individus une activité motrice plus importante que dans une cage individuelle. Les rats placés après une lésion cérébrale vasculaire de l'artère cérébrale moyenne, dans des cages avec environnement enrichi présentaient au bout de quelques semaines, une récupération motrice de meilleure qualité sur les épreuves cliniques que ceux placés dans des cages individuelles [50]. De plus sur le plan histologique la densité de dendrites par neurones était plus grande pour les rats placés en milieu enrichis témoignant d'un bourgeonnement synaptique plus important [50].

De même un modèle de rééducation a été développé chez le singe. Les techniques de microstimulations corticales permettent de réaliser des cartographies cérébrales précises et reproductibles. Nudo et al. ont étudié la réorganisation de ses cartographies après la réalisation d'une lésion vasculaire dans le territoire de la main chez des singes macaques [51]. Il note tout d'abord que dans les heures qui suivent la lésion, des sites situés en périphérie de la lésion répondant par des contractions du poignet et des doigts, apparaissent. Ces résultats témoignent d'une plasticité rapide, probablement par démasquage de réseaux redondants quiescents. Mais Nudo et al. observent au bout de quelques semaines une disparition de ces sites de stimulation répondant pour le poignet et les doigts, au profit de sites répondant pour le coude et l'épaule [51]. À l'opposé, les singes chez lesquels on immobilise le membre supérieur sain, contraignant ainsi l'usage du membre déficitaire, voient le nombre de sites et la surface corticale dont la stimulation entraîne une réponse au niveau des muscles de la main, du poignet et des doigts, augmenter [52,53]. Cette étude met en

évidence une plasticité dépendante de l'usage ainsi que des phénomènes de compétition entre les représentations corticales. Des phénomènes similaires de compétitions des représentations corticales, dépendantes de l'usage ou des afférences sensitives ont été mis en évidence chez l'homme : chez l'amputé du membre supérieur [54] ou dans les minutes qui suivent la mise en place d'un garrot [55]. Un véritable slogan est alors proposé comme base de la rééducation : « utilises le ou perds le ».

2.7. Stimulations sensitives, thérapie induite par la contrainte

La thérapie induite par la contrainte du membre supérieur sain est une technique qui a aussi démontré son efficacité l'homme aussi bien sur le plan clinique dans des études avec une méthodologie de bon niveau [56], que sur des critères intermédiaires dans des essais de neuroimagerie fonctionnelle [40] ou des cartographies corticales réalisées par TMS [57].

Mais la thérapie contrainte est une technique qui s'adresse à une petite fraction des malades parétiques. Elle reste inapplicable chez les patients trop déficitaires ou pendant les premières étapes de la réadaptation.

La mobilisation passive participe de l'efficacité de la réadaptation au cours des premières étapes et chez les patients totalement plégiques. En effet, les travaux de neuroimagerie en TEP [58] ou EEG/IRMf [59] ont montré que la mobilisation passive permettait d'activer les réseaux moteurs. De même la réalisation d'un entraînement passif est capable de modifier durablement l'activation cérébrale en IRMf chez le sujet sain [60] comme chez le sujet hémiplegique [61]. Ces résultats sont concordants avec des études cliniques qui montraient l'effet

favorable des TENS sur la récupération motrice [62]. Enfin Conforto et al. [63] ont montré que la réalisation de 2 h de TENS dans le territoire du médian permettait d'améliorer le *hand grip* de patient hémiplegique chronique.

Les effets des mobilisations passives sont probablement limités s'ils ne s'intègrent pas dans un mouvement finalisé et dans une forme d'apprentissage de type associatif. En effet les techniques de stimulations couplées associant une stimulation électrique périphérique et une stimulation centrale par TMS et qui ont été réalisées chez le sujet sain [64–66] et l'hémiplegique [67], montrent que les stimulations sensitives sont plus efficaces lorsqu'elles s'intègrent dans une forme de conditionnement associatif de ce type.

C'est dans ce sens que les techniques de robotiques et de réalité virtuelle sont apparues comme des techniques intéressantes car ce sont des outils qui permettent de répondre à ces objectifs de mouvements répétés et finalisés y compris chez des malades très déficitaires.

2.8. Plasticité cérébrale postlésionnelle et période critique

Enfin les études réalisées chez le rat font émerger la notion de période critique comme dans le cadre de la plasticité développementale. Les effets positifs de l'environnement enrichi ne sont plus perçus si l'animal est placé dans ce type d'environnement au-delà de la 4^e semaine après l'ictus [68,69]. Ces résultats obtenus chez l'animal sont concordants avec d'autres résultats obtenus chez l'homme. Le décours temporel de la récupération après AVC décrit par les études de cohortes est en faveur de ce type de mécanismes [2]. L'étude longitudinale des stimulations couplées chez l'hémiplegique montre des capacités de plasticité beaucoup plus importante à

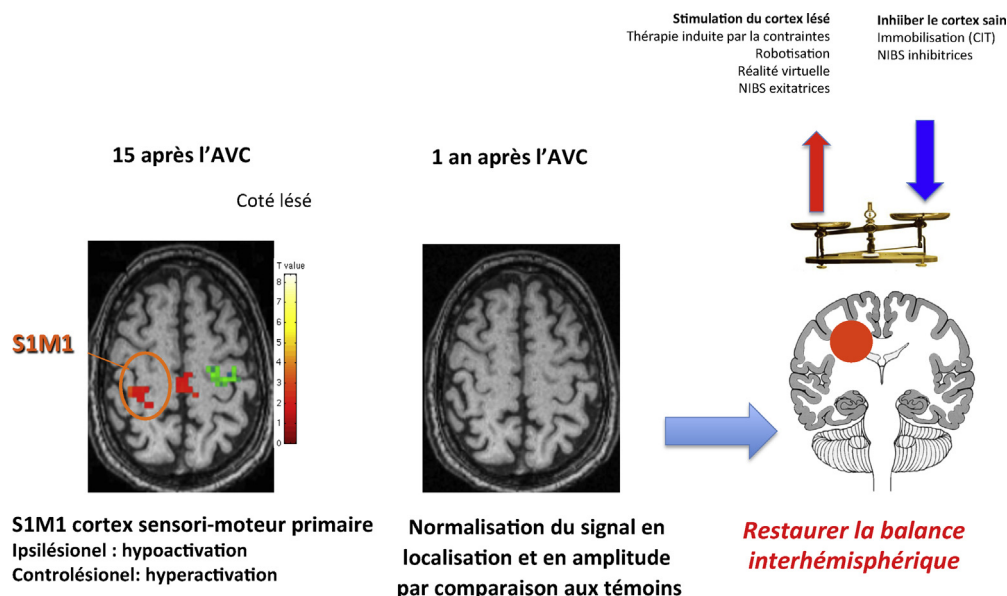


Fig. 1. Principes des nouvelles techniques de rééducation après AVC. Les travaux de neuroimagerie [31,32] et d'électrophysiologie [33] ont montré qu'il existait un déséquilibre de la balance interhémisphérique, responsable d'une hyperactivation de l'hémisphère sain et d'une hypoactivation de l'hémisphère lésé. L'objectif des nouvelles techniques de réadaptation est de restaurer cette balance interhémisphérique en stimulant l'hémisphère lésé et/ou en inhibant l'hémisphère sain. (CIT : thérapie induite par la contrainte ; NIBS : stimulations cérébrales non invasives-rTMS, tDCS).

Adapté de Loubinoux et al. [31].

trois mois qu'à un an après l'AVC [67]. Cette notion de période critique ne signifie pas qu'il n'y a plus de plasticité cérébrale à long terme, mais que dans les semaines qui suivent une lésion les mécanismes de facilitation de la plasticité cérébrale est prédominante sur les mécanismes régulateurs d'inhibition de la plasticité cérébrale [69]. Ces résultats soulignent l'intérêt d'une prise en charge quotidienne intensive durant les premières semaines.

Les travaux de neurosciences et des études cliniques de la fin du 20^e siècle modifient totalement l'approche de la réadaptation après un AVC. Nous sommes passés d'une prise en charge basée sur des méthodes empiriques globales relativement analytiques à une réadaptation orientée vers la tâche et la répétition : utiliser ou perdre la fonction. Les principes de la réadaptation de l'hémiplégie vasculaire se rapprochent maintenant beaucoup plus de celles de l'apprentissage moteur (Fig. 1).

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

References

- [1] Monod-Broca P. [Paul Broca: 1824–1880]. *Annales de chirurgie* 2001;126:801–7.
- [2] Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1995;76:406–12.
- [3] Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1995;76:399–405.
- [4] Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet* 2011;377:1693–702.
- [5] Ottenbacher KJ, Jannell S. The results of clinical trials in stroke rehabilitation research. *Archives of neurology* 1993;50:37–44.
- [6] Oujamaa L, Relave I, Froger J, Mottet D, Pelissier JY. Rehabilitation of arm function after stroke. Literature review. *Annals of physical and rehabilitation medicine* 2009;52:269–93.
- [7] Kollen BJ, Lennon S, Lyons B, Wheatley-Smith L, Scheper M, Buurke JH, et al. The effectiveness of the Bobath concept in stroke rehabilitation: what is the evidence? *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009;40:e89–97.
- [8] Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2004;35:2529–39.
- [9] Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:191–6.
- [10] Langhorne P, Holmqvist LW, Early Supported Discharge T. Early supported discharge after stroke. *Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 2007;39:103–8.
- [11] Pelissier J. The management of stroke patients. Conference of experts with a public hearing. Mulhouse (France), 22 October 2008. *Annals of physical and rehabilitation medicine* 2010;53:124–47.
- [12] Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, van der Wees PJ, Hendriks E, Rietberg M, et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2014;9:e87987.
- [13] van de Port IG, Wood-Dauphinee S, Lindeman E, Kwakkel G. Effects of exercise training programs on walking competency after stroke: a systematic review. *American journal of physical medicine & rehabilitation/ Association of Academic Physiatrists* 2007;86:935–51.
- [14] Van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clinical rehabilitation* 2004;18:833–62.
- [15] Pollock A, Baer G, Campbell P, Choo PL, Forster A, Morris J, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;4:CD001920.
- [16] Pollock A, Baer G, Pomeroy V, Langhorne P. Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003;CD001920.
- [17] Pollock A, Baer G, Pomeroy V, Langhorne P. Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007;CD001920.
- [18] Kalra L, Langhorne P. Facilitating recovery: evidence for organized stroke care. *Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 2007;39:97–102.
- [19] Rousseaux M, Daveluy W, Kozlowski R. Value and efficacy of early supported discharge from stroke units. *Annals of physical and rehabilitation medicine* 2009;52:224–33.
- [20] Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008;39:390–6.
- [21] Langhorne P, Stott D, Knight A, Bernhardt J, Barer D, Watkins C. Very early rehabilitation or intensive telemetry after stroke: a pilot randomised trial. *Cerebrovascular diseases* 2010;29:352–60.
- [22] Thilmann AF, Fellows SJ, Garms E. The mechanism of spastic muscle hypertonus. Variation in reflex gain over the time course of spasticity. *Brain: a journal of neurology* 1991;114:233–44.
- [23] Saunders DH, Greig CA, Mead GE, Young A. Physical fitness training for stroke patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009;CD003316.
- [24] Saunders DH, Sanderson M, Brazzelli M, Greig CA, Mead GE. Physical fitness training for stroke patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;10:CD003316.
- [25] Dombovy ML, Bach-y-Rita P. Clinical observations on recovery from stroke. *Advances in neurology* 1988;47:265–76.
- [26] Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Annals of neurology* 1991;29:63–71.
- [27] Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Annals of neurology* 1992;31:463–72.
- [28] Seitz RJ, Azari NP, Knorr U, Binkofski F, Herzog H, Freund HJ. The role of diaschisis in stroke recovery. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1999;30:1844–50.
- [29] Green JB. Brain reorganization after stroke. *Topics in stroke rehabilitation* 2003;10:1–20.
- [30] Dancause N. Vicarious function of remote cortex following stroke: recent evidence from human and animal studies. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology neurology and psychiatry* 2006;12:489–99.
- [31] Loubinoux I, Carel C, Pariente J, Dechaumont S, Albucher JF, Marque P, et al. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *NeuroImage* 2003;20:2166–80.
- [32] Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, Gerdelat A, Albucher JF, Tardy J, et al. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *NeuroImage* 2004;23:827–39.
- [33] Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of neurology* 2004;55:400–9.
- [34] Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *The Journal of physiology* 1992;453:525–46.

- [35] Loubinoux I, Dechaumont-Palacin S, Castel-Lacanal E, De Boissezon X, Marque P, Pariente J, et al. Prognostic value of fMRI in recovery of hand function in subcortical stroke patients. *Cerebral cortex* 2007;17:2980–7.
- [36] Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallett M, Cohen LG. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Annals of neurology* 2003;54:464–72.
- [37] Rouiller EM, Olivier E. Functional recovery after lesions of the primary motor cortex. *Progress in brain research* 2004;143:467–75.
- [38] Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain: a journal of neurology* 2004;127:747–58.
- [39] Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99:14518–23.
- [40] Schaechter JD, Kraft E, Hilliard TS, Dijkhuizen RM, Benner T, Finkleshtein SP, et al. Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients: a preliminary study. *Neurorehabilitation and neural repair* 2002;16:326–38.
- [41] Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Muller S, Diener HC. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *NeuroImage* 2001;13:1146–54.
- [42] Zemke AC, Heagerty PJ, Lee C, Cramer SC. Motor cortex organization after stroke is related to side of stroke and level of recovery. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003;34:e23–8.
- [43] Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey L, Rundquist P, et al. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain: a journal of neurology* 2002;125:773–88.
- [44] Seitz RJ, Knorr U, Azari NP, Herzog H, Freund HJ. Visual network activation in recovery from sensorimotor stroke. *Restorative neurology and neuroscience* 1999;14:25–33.
- [45] Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, Dobkin BH, Johansen-Berg H, Loubinoux I, et al. Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovascular diseases* 2004;18:260–7.
- [46] Ward NS. Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke. *Current opinion in neurology* 2004;17:725–30.
- [47] Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Archives of neurology* 2004;61:1844–8.
- [48] Manganotti P, Acler M, Formaggio E, Avesani M, Milanese F, Baraldo A, et al. Changes in cerebral activity after decreased upper-limb hypertonus: an EMG-fMRI study. *Magnetic resonance imaging* 2010;28:646–52.
- [49] Senkarova Z, Hlustik P, Otruba P, Herzig R, Kanovsky P. Modulation of cortical activity in patients suffering from upper arm spasticity following stroke and treated with botulinum toxin A: an fMRI study. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging* 2010;20:9–15.
- [50] Biernaskie J, Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2001;21:5272–80.
- [51] Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 1996;16:785–807.
- [52] Nudo RJ, Milliken GW. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *Journal of neurophysiology* 1996;75:2144–9.
- [53] Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996;272:1791–4.
- [54] Kew JJ, Ridding MC, Rothwell JC, Passingham RE, Leigh PN, Soor-iakumaran S, et al. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *Journal of neurophysiology* 1994;72:2517–24.
- [55] Brasil-Neto JP, Cohen LG, Pascual-Leone A, Jabir FK, Wall RT, Hallett M. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992;42:1302–6.
- [56] Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2006;296:2095–104.
- [57] Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2000;31:1210–6.
- [58] Weiller C, Jüptner M, Fellows S, Rijntjes M, Leonhardt G, Kiebel S, et al. Brain representation of active and passive movements. *NeuroImage* 1996;4:105–10.
- [59] Alary F, Doyon B, Loubinoux I, Carel C, Boulanouar K, Ranjeva JP, et al. Event-related potentials elicited by passive movements in humans: characterization, source analysis, and comparison to fMRI. *NeuroImage* 1998;8:377–90.
- [60] Carel C, Loubinoux I, Boulanouar K, Manelfe C, Rascol O, Celsis P, et al. Neural substrate for the effects of passive training on sensorimotor cortical representation: a study with functional magnetic resonance imaging in healthy subjects. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2000;20:478–84.
- [61] Dechaumont-Palacin S, Marque P, De Boissezon X, Castel-Lacanal E, Carel C, Berry I, et al. Neural correlates of proprioceptive integration in the contralesional hemisphere of very impaired patients shortly after a subcortical stroke: an fMRI study. *Neurorehabilitation and neural repair* 2008;22:154–65.
- [62] Sonde L, Gip C, Fernaeus SE, Nilsson CG, Viitanen M. Stimulation with low frequency (1.7 Hz) transcutaneous electric nerve stimulation (low-tens) increases motor function of the post-stroke paretic arm. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine* 1998;30:95–9.
- [63] Conforto AB, Kaelin-Lang A, Cohen LG. Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. *Annals of neurology* 2002;51:122–5.
- [64] Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain: a journal of neurology* 2000;123:572–84.
- [65] Ridding MC, Uy J. Changes in motor cortical excitability induced by paired associative stimulation. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2003;114:1437–44.
- [66] Castel-Lacanal E, Gerdelat-Mas A, Marque P, Loubinoux I, Simonetta-Moreau M. Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in healthy subjects and post-stroke patients. *Experimental brain research* 2007;180:113–22.
- [67] Castel-Lacanal E, Marque P, Tardy J, de Boissezon X, Guiraud V, Chollet F, et al. Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in the recovery phase of stroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair* 2009;23:366–72.
- [68] Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2004;24:1245–54.
- [69] Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature reviews Neuroscience* 2009;10:861–72.