




ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com

Annals of Physical and Rehabilitation Medicine xxx (2009) xxx–xxx

ANNALS
OF PHYSICAL
AND REHABILITATION MEDICINE

Literature review/Revue de la littérature

Rehabilitation of arm function after stroke. Literature review

Rééducation de la préhension après hémiplégie vasculaire. Revue de la littérature

L. Oujamaa^{a,*}, I. Relave^a, J. Froger^{a,b}, D. Mottet^b, J.-Y. Pelissier^{a,b}

^a Unité de rééducation et réadaptation neurologique, département de MPR, hôpital Carémeau, centre médical Le-Grau-du-Roi, place Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 04, France

^b UFR STAPS, laboratoire efficacité et déficience motrice EA 2991 et institut fédératif de recherche sur le handicap (IFR 25), université de Montpellier-I, 700, avenue du Pic-St-Loup, 34090 Montpellier, France

Received 13 April 2008; accepted 6 October 2008

Abstract

Introduction. – In the recent literature we can find many articles dealing with upper extremity rehabilitation in stroke patients. New techniques, still under evaluation, are becoming the practical applications for the concept of post-stroke brain plasticity.

Methods. – This literature review focuses on controlled randomized studies, reviews and meta-analyses published in the English language from 2004 to 2008. The research was conducted in MEDLINE with the following keywords: “upper limb”, “stroke”, “rehabilitation”.

Results. – We reviewed 66 studies. The main therapeutic strategies are: activation of the ipsilesional motor cortex, inhibition of the contralesional motor cortex and modulation of the sensory afferents. Keeping a cortical representation of the upper limb distal extremity could prevent the learned non-use phenomenon. The modulation of sensory afferents is then proposed: distal cutaneous electrostimulation, anesthesia of the healthy limb, mirror therapy, virtual reality. Intensifying the rehabilitation care means increasing the total hours of rehabilitation dedicated to the paretic limb (proprioceptive stimulation and repetitive movements). This specific rehabilitation is facilitated by robot-aided therapy in the active-assisted mode, neuromuscular electrostimulation and bilateral task training. Intensifying the rehabilitation training program significantly improves the arm function outcome when performed during subacute stroke rehabilitation (< six months). Ipsilesional neurostimulation as well as mental practice optimize the effect of repetitive gestures for slight motor impairments. Contralesional neurostimulation or anesthesia of the healthy hand both improve the paretic hand's dexterity via a decrease of the transcallosal inhibition. This pathophysiological mechanism could also explain the positive impact of constraint-induced movement therapy (CI therapy) in an environmental setting for chronic stroke patients.

Conclusion. – To ensure a positive functional outcome, stroke rehabilitation programs are based on task-oriented repetitive training. This literature review shows that exercising the hemiparetic hand and wrist is essential in all stages of a stroke rehabilitation program. New data stemming from neurosciences suggest that ipsilesional corticospinal excitability should be a priority.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Upper limb; Stroke; Rehabilitation

Résumé

Introduction. – La rééducation du membre supérieur hémiplégique après accident vasculaire cérébral fait l'objet d'une large littérature actuelle. Les nouvelles techniques en cours d'évaluation sont l'application pratique du concept de plasticité cérébrale post-lésionnelle.

Méthodes. – Cette revue de la littérature porte sur les essais contrôlés randomisés, revues et méta-analyses publiés en langue anglaise de 2004 à 2008. La recherche a été effectuée dans MEDLINE avec les mots-clés suivants : « upper limb », « stroke », « rehabilitation ».

Résultats. – Soixante-six études ont été revues. Les principes thérapeutiques essentiels sont : l'activation du cortex moteur ipsilésionnel, l'inhibition du cortex moteur contralésionnel et la modulation des afférences sensorielles. Conserver une représentation corticale de l'extrémité distale du membre supérieur préviendrait le syndrome de non-utilisation acquise. La modulation des afférences sensorielles est proposée dans ce sens : électrostimulation cutanée distale, anesthésie de la partie proximale du membre parétique, thérapie par miroir,

* Corresponding author.

E-mail address: loujamaa@chu-grenoble.fr (L. Oujamaa).

réalité virtuelle. L'intensification de la prise en charge consiste à augmenter le volume horaire total de rééducation dédiée au membre supérieur parétique (stimulations proprioceptives et répétition du mouvement). Elle est facilitée par l'usage du robot en mode actif aidé, l'usage de l'électrostimulation neuromusculaire et par la réalisation de tâches bimanuelles. L'intensification améliore significativement le pronostic fonctionnel de préhension lorsqu'elle est proposée en phase précoce (< six mois). La neurostimulation ipsilésionnelle ou encore l'imagerie mentale ont été évaluées en cas de déficit moteur léger : elles potentialisent l'effet de la répétition du geste. La neurostimulation contralésionnelle ou l'anesthésie de la main saine améliorent la dextérité de la main parétique via une diminution de l'inhibition transcalleuse. Ce mécanisme physiopathologique pourrait aussi expliquer l'effet régulièrement positif de la thérapie de contrainte en situation écologique chez l'hémi-parétique chronique.

Conclusion. – La répétition intensive du geste dans un objectif fonctionnel est la base de la rééducation du membre supérieur hémiparétique. Cette revue montre que la mobilisation du poignet et de la main parétique est indispensable à toutes les étapes du programme de rééducation. Les nouvelles données issues des neurosciences suggèrent en effet de prioriser l'excitabilité corticospinale ipsilésionnelle.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Membre supérieur ; Hémiplégie ; Rééducation

1. English version

1.1. Introduction

In the literature we can find many recent articles dealing with rehabilitation of upper-limb impairment in stroke patients. New techniques, still under evaluation, are the practical application for the concept of post-lesion brain plasticity [121].

1.2. Methods

For this literature review focusing on rehabilitation management of upper-extremity (UE) motor impairment following stroke, we analyzed the publications from these past 5 years (MEDLINE 2004 to 2008; keywords “stroke”, “upper limb”, “rehabilitation”). We only selected randomized controlled studies (RCS), literature reviews and meta-analysis published in the English language for which the main judgment criteria included the evaluation of motor impairment and/or arm function capacity. Thus amongst 103 studies initially identified, 66 were selected (56 RCS, three meta-analysis, seven literature reviews). The results are presented separately for subacute stroke (< 6 months) and chronic stroke (> 6 months). We differentiated the severely impaired subjects from the moderately impaired ones according to the scales available for each study (Brunstrom motor stages classification, Fugl-Meyer score – upper limb, Action Research Arm Test score, etc) or if these were not available we based our differentiation on the presence or not of voluntary distal motricity (active extension of the wrist and fingers greater or less than 10°).

In the first part we underline the theoretical framework. In the second part, we describe the rehabilitation techniques that are under experimental evaluation (sensory stimulation, activation of the ipsilesional motor cortex, inhibition of the healthy hemisphere). The third part focuses on rehabilitation techniques evaluated under clinical conditions (hours spent on classic rehabilitation training, neuromuscular electrostimulation, CI therapy, virtual reality, robot-aided therapy).

In conclusion, we propose a therapeutic strategy based on the stage and severity of the disease.

1.3. New data stemming from neurosciences

1.3.1. Learned non-use phenomenon

The paralysis induced by the brain lesions leads to a neuromuscular dysfunction spontaneously self-fostered and self-aggravated. This is the learned non-use phenomenon (or functional motor amnesia of the hemiplegic patient according to Meige [71]). This clinical phenomenon is directly linked to the post-lesion cortical somatotopic reorganization within the primary somatomotor areas of the lesioned hemisphere. This post-lesion plasticity sets in quite quickly a few hours after stroke [78].

1.3.2. Concept of maladaptive plasticity

The rehabilitation strategies of functional compensation by the healthy limb can perpetuate the learned non-use phenomenon [103]. Inhibiting the healthy hemisphere becomes a therapeutic goal (constraint or anesthesia of the healthy upper limb, low-frequency transcranial magnetic stimulation of the healthy motor cortex).

1.3.3. Concept limits

The healthy hemisphere does not play a univocal role after a stroke. The spontaneous UE neurological recovery after a stroke can occur through contralesional motor cortex recruitment [27]. This bihemispheric reorganization allows the healthy hemisphere to efficiently contribute to a unimanual motor task by the paretic arm.

The motor facilitation observed in the bilateral mode could be explained by the fact that the healthy hemisphere removes its inhibition upon the lesioned hemisphere [86]. Furthermore, the corticospinal fibers stemming from the healthy hemisphere, nondecussated and aimed for proximal motricity, could be recruited [10].

1.3.4. The rehabilitation model proposed by the neurosciences

1.3.4.1. Criticism of the neurodevelopmental approach. The neurodevelopmental approach according to the Bobath theory is widely accepted without any validated evidence of its superiority [66,79]. The Bobath theory, aiming to restore the postural control as a prerequisite to repetitive task training in

Table 1

The conceptual evolution of stroke rehabilitation promotes repetitive movements for performing functional tasks in an environment with different stimuli. New rehabilitation techniques make this training possible even in case of severe paralysis (robot-aided therapy, mental practice. . .).

Conceptual framework	Sensorimotor	Functional	Environmental		
	Neurodevelopmental therapy	Impaired-oriented training	Task-oriented repetitive training		
Rehabilitation techniques	Bobath Brunstromm	Arm BASIS training	Robot-aided therapy (active, resistive)	Neuromuscular electrostimulation integrated in a functional strategy Robot-aided therapy (active aided)	Constraint-induced movement therapy (CI therapy) Virtual reality Mental practice
Therapeutic strategies	<i>Normalize the voluntary movement</i> Facilitation and muscle inhibition	<i>Reduce motor impairment</i> Muscle reinforcement	<i>Reduce the arm function impairment for trained tasks</i> Task-oriented repetitive training (mass practice, shaping) ^a <i>Achieve a retention and generalization of the training</i> Diverse tasks presented in random order		

^a The word “shaping” means a positive conditioning obtained when progressively increasing the difficulty of the trained task. Situations of failure are thus avoided, the physiotherapist offers positive feedback to the patient for each successful completed training step. “Mass practice” means the task is repeated in an intensive manner for each new difficulty level.

order to be as physiological as possible, is opposed to theories inspired by Carr and Shepherd on motor skill training where the training program should focus on performing a functional task, regardless of the motor strategies used [11]. A physiological training (i.e. with various functional tasks directly linked to daily life activities) promotes the acquired gesture ability (Table 1) [53]. The sensory environment must be “enriched” with multimodal stimuli (e.g. proprioceptive, visual, etc.) [53].

1.3.4.2. Study of the ipsilesional corticospinal excitability. - Clinically, the best prognosis factor for evaluating the probability of regaining hand dexterity is the UE residual voluntary motor ability at 1-month post stroke [55]. The localization of the brain lesion, its type and size are also recognized prognosis factors to predict the final outcome of the patient’s functional recovery [94,113]. It is possible to evaluate the corticospinal excitability in the first week poststroke. Within this timeframe, the presence of motor evoked potential (MEP) on the hand’s intrinsic muscles prefigures a better outcome than the lack thereof. However, the negative predictive value for lack of MEP is weak, the onset of a cortical evoked response can take several months and the link between distal hand functions recovery and upper limb distal MEP is complex [23,44,102].

The study of fractional anisotropy (FA) of the internal capsule by diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration [114]. In the chronic stroke patient, the decrease of the FA ratio (lesioned/healthy hemisphere) is correlated to the degree of distal voluntary motricity [63]. Stinear et al. showed that the potential response to chronic stroke motor rehabilitation training can be predicted by evaluating the corticospinal tract excitability and the FA value [98]. The lingering of a motor evoked response on the hand permits noteworthy functional gains up to 3-years poststroke. When faced with the absence of a motor evoked response, the lack of more than 75% of FA predicts very limited benefits gained with this training.

These extraclinical indicators are not part of our daily medical practice. The studies listed in this article underline their relevance as tools for establishing therapeutic strategies (restoring or compensating an impaired motor capacity) based on the knowledge of the corticospinal tract excitability.

1.4. Evaluation under experimental conditions

1.4.1. Sensory stimulations

During motor training, the subject’s sensory environment can be modulated by decreasing or increasing the kinesthetic, exteroceptive, visual and attention information. The “increased” feedback is probably quite useful for arm function rehabilitation [110].

1.4.1.1. Attentional information. The feedback can be verbal while the subject performs a motor task. In case of moderate motor impairment, to give some information to the patient on the quality of his interjoint coordination would be more efficient than regular feedback on his or her task performance [19]. This result is coherent to those obtained by trunk restraint for compensating movements in case of severe motor impairment [73,74].

Partial deafferentation-deafferentation of the upper limb can be done by a selective regional anesthesia of the upper nerve roots of the brachial plexus. This technique, coupled with distal motor retraining, could lead to significant functional improvements for the hemiparetic hand (study on seven chronic cases) [76]. The idea would be to reorganize the sensory and motor maps in favor of the distal extremity under-represented after a stroke. In this study, the exploration by MEP seems to corroborate this hypothesis. We can see the relevance of this technique in subacute stroke when there is a minimal distal motricity rendered inoperative by proximal syncinesia pattern.

1.4.1.2. Physiotherapy. Two hours of transcutaneous sensitive neurostimulation are sufficient to improve the paretic hand function of chronic stroke patients. The somatosensory stimulation of the median, ulnar and radial nerves is delivered at the level of the paretic wrist [119]. Given prior to the rehabilitation training session, this stimulation would boost the motor training impact, probably by triggering an ipsilesional intracortical disinhibition [16].

Using thermal stimulation (TS), where patients are encouraged to take their paretic arm away when they feel an uncomfortable sensation, could promote the recovery of proximal motricity in early stroke rehabilitation [17].

The impact of acupuncture on upper limb motor recovery is not conclusive [112]. On the other hand, electroacupuncture (EA), technique closer to the transcutaneous sensitive neurostimulation, increases the functional improvements of classic early stroke rehabilitation [47].

1.4.1.3. Mirror therapy. Mirror therapy consists in creating the illusion of perfect bilateral synchronization. Initially used for treating phantom limb pains of amputees, it has recently been the object of some publications for poststroke cases and recently a RCS [91,2,120]. Patients are instructed to perform bimanual flexion-extension movements of the wrists and fingers (30 min/day, for a duration of 4 weeks). Their paretic limb is not visible: either hidden behind a simple panel (control group) or hidden by a mirror that reflects the movements of the healthy limb (experimental group). Furthermore both groups are given a neurodevelopmental treatment. Mirror therapy gives better motor capacity and autonomy scores for tasks involving the upper limb and the acquired results last for 6 months. This study included 40 stroke patients, all had a lesion on their dominant hemisphere, a characteristic that would enhance a positive response to this bimanual therapy [70]. Results interpretation is quite limited due to two facts: non consistent poststroke delay (3 months to 1 year) and lack of control over the time spent in classic rehabilitation training (from 2 to 5 hours per day).

1.4.2. Activation of the ipsilesional motor cortex

1.4.2.1. Constraint-induced movement therapy (CI therapy). The clinical experiments on hemiparetic monkeys that had undergone deafferentation underlined the reversibility of the learned non-use phenomenon acquired by the mandatory use of the paretic limb [103]. Thus, CI therapy as described by Taub et al. is the most complete application of the functional task paradigm. The rehabilitation training for the paretic arm is quite intensive (60 hours, 6 hours/day, over a 10-day period). The exercises are applied according to the “intensive mass practice approach”, i.e. breaking down an arm function task into simple tasks performed separately and repeated several times, as the participants improve in performance, the complexity and difficulty of the tasks were increased in an attempt to continue to challenge them. The subjects wore a restraining device on their healthy limb during the day in order to force them to use their paretic limb to perform their daily tasks. The Liepert et al. study reports the use of cortical

mapping by transcranial magnetic stimulation and shows a lingering modification of the cortical activity after CI therapy [60]. Other observations suggest a correlation between the cortical activity changes and the CI therapy response. These series of cases unveil a great inter-individual variability regarding the activation patterns triggered by task training [34,37,100]. This horizontal plasticity, mainly the widening of the paretic hand representation beyond the primary somato-motor areas is non-specific since it is observed after bimanual training [65,99].

1.4.2.2. Mental imagery. Mental imagery can be defined as the conscious representation of an action and is based on a subliminal activation of the motor neuron system. The latter is not only involved in performing a movement but also in imagining actions, recognizing various tools, comprehending an other person’s behavior and observational learning [50]. Mental imagery training is used by athletes to acquire new motor skills. We should differentiate the mental imagery exercises performed at the first and third person. In the first case the subject is the actor performing an imaginary movement (“kinesthetic imagery”), in the second case he or she is the spectator of a mental representation of his or her own body in movement (“visual imagery”).

For stroke patients, many studies argue in favor of the first technique (“kinesthetic imagery”) but the recent review by Braun et al. counterbalances these results: RCS are rare, the protocols applied vary from one study to the next even though they usually consist in subjects mentally repeating a daily task they have previously seen performed by a third party [7]. The positive impact of mental imagery training can be translated into increased arm function capacities (Action Research Arm Test) but not in terms of motor impairment (pinch force) [25]. This positive impact is restricted to the tasks practiced both mentally and physically, in that case mental imagery should only be considered as a secondary technique [25]. A recent RCS versus placebo suggests that mental imagery, performed after physical rehabilitation exercises, considerably improves motor impairment and arm function capacities [80]. The patients included in this study are chronic stroke patients with moderate motor impairment and free from severe cognitive disorders. However, a more specific cognitive assessment would be useful to differentiate the subjects capable of correctly performing mental imagery exercises from those who are unable to perform them correctly (“chaotic motor imagery”) or even not able to perform it at all [93]. Such tools are available for assessing this aptitude and stick to treatment compliance (e.g.: Motor Imagery Questionnaire). Finally the efficacy in subacute stroke and/or in case of severe motor impairment has rarely been studied even though it is under these conditions that mental imagery could compensate for the lack of therapeutic options.

1.4.2.3. Bilateral movement training. The aptitude to coordinate both upper limbs during a bilateral in-phase (BIP) task is partially retained in the stroke patient [42,89]. Bilateral movement training validated by the meta-analysis of Stewart et al., does not appear clearly superior or even as efficient as the

unilateral mode in some other studies [24,59,75,97,106]. Many factors could explain these divergent results: poststroke delay, degree of motor impairment, type of bilateral movement training proposed (proximal or distal, functional or sensori-motor) and amount of movement repetitions.

1.4.2.4. High-frequency transcranial magnetic stimulation (TMS)

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates motor cortex excitability. Its inhibiting or facilitating effect is directly linked to the chosen stimulation frequency as demonstrated by the “paired-pulse stimulation” technique described by Kujirai et al. [54]. In paired-pulse cortical stimulation experiments, conditioning subthreshold stimuli suppress the electromyographic (EMG) responses of relaxed muscles to suprathreshold magnetic test stimuli at short interstimulus intervals (ISIs) (1–5 ms) due to the effect of GABAergic inhibition within the motor cortex. Long ISIs (6–15 ms) facilitate the first stimulation (glutamatergic interneurons). Furthermore, during repeated stimulation, the stimulation frequency modulates the cortical excitability: a frequency lower than 1 Hz reinforces the intracortical inhibition, conversely, a frequency above 5 Hz facilitates the cortical excitability. The effects of rTMS can transitory linger after stimulation. This lingering effect is based on the induction of a phenomenon of long-term depression (LTD) and synaptic long-term potentiation (LTP) [36]. In neuropsychiatry rTMS is the focus of several clinical studies: in drug-resistant depression where it could offer a real alternative to electroconvulsive therapy, in treating tinnitus, abnormal movements and more recently poststroke patients [90]. In the latter case, clinical studies versus placebo are possible with the control group receiving magnetic stimulation below 10% of the resting motor threshold. The patient perceives the noise and vibrations triggered by the magnetic stimulation and feels the weak electrical current induced at scalp level.

1.4.2.4.1. Single ipsilesional rTMS session [51]. This crossover study rTMS-placebo included 15 chronic stroke patients with slight motor impairment. This single ipsilesional rTMS session (10 Hz, 80% of the motor threshold) included eight trains of impulses, and each train was immediately followed by the repetition of a complex motor task with the paretic fingers. After rTMS, the precision and execution speed of the motor task are immediately improved, this result is correlated to the improvement of the ipsilesional cortical excitability (amplitude of the MEP). No adverse events were reported but no follow-up was conducted for this study. This study suggests that rTMS facilitates motor retraining after a stroke. However the choice of a complex motor tasks leads to a confusion factor: the improvement could be linked to attentional parameters.

1.4.2.5. Transcranial electrical stimulation. Transcranial electrical stimulation of the ipsilesional motor cortex is proposed to improve arm functions of the chronic stroke patient. Hummel et al. directed a double-blind, sham-controlled, crossover study to test the hypothesis that non-invasive stimulation of the motor cortex could improve motor

function in the paretic hand of patients with chronic stroke. This was possible because the current delivered to the placebo group was of such low intensity (1 mA) that the subject could not differentiate, after a few seconds, if the electrostimulation stopped or lingered on [48]. The six subjects tested were at least 2 years poststroke and only one case had a lesion of the cerebral cortex. In all cases, the primary motor cortex was spared by the lesion. The UE motor impairment is very slight (96% of the Fugl-Meyer score). The stimulation is applied during 20 minutes to the primary motor area of the paretic hand. Hand function was measured using the Jebsen-Taylor Hand Function Test (JTT), JTT measured in the paretic hand improved significantly with non-invasive transcranial direct current stimulation (tDCS) only. In parallel, the ipsilesional corticospinal excitability increased as well. The clinical effect lingered on for 25 minutes after the session but disappeared after 10 days. These functional results are comparable to those obtained by rTMS.

The electrical stimulation of the primary motor cortex using implanted epidural cortical electrodes is used to enhance voluntary arm function capacity. Brown et al. obtained very encouraging results, without any severe adverse events on six chronic stroke patients who had had an ischemic stroke at least 4 months prior to inclusion causing persistent to moderate weakness of the arm. The electrical stimulation was only delivered during the rehabilitation sessions, either at an intensity level corresponding to half of that able to trigger an electro-induced movement, or if there is no movement at 6,5 mA. In the control group, four chronic stroke patients receive similar rehabilitation training, without electrical stimulation. The superiority of the experimental treatment is demonstrated on the motor impairment (upper extremity Fugl-Meyer score), however the control group has a significantly higher poststroke delay constituting a valid bias [9]. The 12-week follow-up should be extended.

These motor results are also found in a RCS with similar methodology. This study included 24 patients (moderate motor impairment, median 33 months poststroke) and compares motor retraining + corticostimulation versus motor retraining only over a 6-week period [58]. Significant improvements to the upper extremity are described after a 4-week follow-up.

The question is: which stimulation, electrical or magnetic, transcranial or epidural, presents the best benefit/risk ratio? This question remains unanswered to this day.

1.4.2.6. Coupled stimulation. Other perspectives might be of interest: for example, facilitating the central motor command by cortical stimulation could be improved by coupling it to a peripheral nerve stimulation [12], or to distal electrostimulation (EMG-stim), a technique association not studied to this day.

1.4.3. Inhibition of the healthy hemisphere

1.4.3.1. Low-frequency transcranial magnetic stimulation

1.4.3.1.1. Single rTMS session on the healthy motor cortex. One single stimulation session (1 Hz, 90% of the motor threshold) performed 7 days after the ischemic stroke immediately improves hand dexterity (Nine Hole Peg Test) but

not the palmar-pinch grip force. This double-blind RCS included 12 stroke patients. No adverse events were reported but no follow-up was available [61].

Takeuchi et al. conducted a double-blind RCS on 20 chronic stroke patients [101]. One group received rTMS stimulation (1 Hz, at 90% of the motor threshold) on the healthy hemisphere, and the other one a placebo stimulation. The randomization was preceded by a training phase in order to determine the threshold and exclude any training impact on subsequent results. The assessment was based on the pinch task between the paretic thumb and index. Movement speed was improved but not the pinch grip force. This effect did not last more than 30 minutes after the stimulation. In parallel, they observed a clear decrease of the transcallosal inhibition. The study highlights the positive impact of rTMS on paretic hand functions, but the clinical relevance remains quite limited. It mainly shows that the efficacy of healthy cortex stimulation is due to the diminution of the transcallosal inhibition.

1.4.3.1.2. Repetitive sessions of rTMS on the healthy hemisphere over a 5-day period [31]. The dual goal of this study was first to show that rTMS had a higher and more lingering effect with repetitive sessions over a 5-day period and second to validate the safety of this method. The study included 15 patients at least 1-year poststroke. They were randomly divided into two groups: rTMS (five sessions on the primary motor cortex, at 100% of the motor threshold and a frequency of 1 Hz) and placebo stimulation. The randomization was preceded by a training phase. The patients were evaluated beforehand, during and 2 weeks after the end of the treatment. We can see a decrease in the motor cortical excitability in the healthy hemisphere and an increase on the lesioned side. The functional evaluation is based on the JTT, the Purdue Pegboard Test, with simple reaction time and multiple choices. All these

criteria are significantly better in the rTMS group, even day 15th of the follow-up. A correlation appears between the hand function (JTT) and changes in the cortical excitability of the lesioned hemisphere. The safety of the method is validated by a cognitive evaluation and an electroencephalogram (EEG). The authors only report one episode of headaches for one subject in each group and one subject suffering from anxiety. Thus, we can observe better results with repetitive rTMS sessions but mostly the positive effects last longer. Nevertheless, we can wonder if the numerous various tests administered in this study might not increase the α risk, and if the results presented are not fortuitous. Furthermore most patients suffered from a left subcortical stroke, thus limiting the external validity of the study.

1.4.3.1.3. High and low-frequency rTMS: discussion. The reviewed RCS are summed up in Table 2.

Stimulating the lesioned hemisphere could be beneficial by unveiling the corticospinal connections that are present but functionally silent around the lesion. The efficacy of the stimulation of the healthy hemisphere could lead to the same phenomenon by decreasing the transcallosal inhibition. In that case, we can discuss the potential inhibiting effect applied to the nondecussated corticospinal fibers, partly responsible for proximal motor capacity. Their inhibition by low-frequency rTMS could be harmful and this aspect is not at all taken into account by the two studies listed (the authors only evaluated distal motor capacity). Furthermore, we can bring up some confusion risk factors: mood improvement could have an indirect impact and thus lead to a greater motivation for stroke rehabilitation training.

rTMS can not be used in all patients, the main contraindications being pregnancy and epilepsy. However, seizures were only reported for less than 10 patients out of more

Table 2
Transcranial magnetic stimulation (rTMS), RCS review.

RCS	Kim et al. 2006 ^a [51]	Takeuchi et al. 2005 [101]	Fregni et al. 2006 [31]
Number of subjects	15	20	15
Inclusion of patients with cortical lesions	Yes	No	Yes
Poststroke delay	> 3 months	6 months	1 year
Motor impairment	Slight	Slight	Moderate to Slight
Exclusion criteria	Tight stenosis of the internal carotid artery, implant, epilepsy, lesion of the primary motor cortex	Cognitive disorders	History of drug and/or alcohol abuse, neuropsychiatric disorders
Stimulation type	Lesioned hemisphere 10 Hz 80% RMT 1 session	Healthy hemisphere 1 Hz 90% RMT 1 session	Healthy hemisphere 1 Hz 100% RMT 1 session /day; 5 days
Clinical evaluation criteria	Precision and speed for performing a digital motor task	Speeding up of the thumb-index pinch movement	Jebsen-Taylor Hand Function Test, Purdue Pegboard Test, reaction time
Neurophysiological evaluation criteria	Cortical excitability (amplitude of the motor evoked potentials)	Duration of the transcallosal inhibition	Cortical excitability (RMT ^b)
Follow-up	None	30 minutes	2 weeks
Adverse side events	None	None	1 slight headache and 1 increased anxiety

^a Crossover study: rTMS-placebo.

^b RMT: relaxed motor threshold.

than tens of thousands of patients that benefited from a stimulation [90]. The adverse events reported in this review are benign (headaches). The therapeutic effect of a single session only lingers on for a few minutes and thus does not present a real practical benefit. Repetitive consecutive stimulation seems to lead to longer lingering effects. This effect seems to be dose-dependant (number of treatment days and number of trains of impulses by session). The studied populations are not really representative of the typical ischemic stroke populations. In fact these patients only had slight UE motor impairments.

In conclusion, we need to be cautious. The stimulation response is heterogeneous and it is necessary to conduct more studies on therapeutic outcomes but also on potential harmful effects of daily stimulations over long periods of time.

1.4.3.2. Constraint-induced (CI) therapy: physical constraint of the healthy upper limb. It would be relevant to study both the effects of intensive rehabilitation training and CI therapy in a RCS. We can discuss the efficacy of physical constraint in regards to the following results: combined use of CI therapy with physical constraint of the healthy upper limb (2 hours/day) and classic rehabilitation training does not yield any additional functional improvement [85]. We can also observe the same results when physical constraint is proposed alone for chronic stroke rehabilitation when the patient is back home [8]. Finally, keeping the training protocol while eliminating the physical constraint of the healthy upper limb yields significant functional improvements [122].

1.4.3.3. Anesthesia of the healthy upper limb. Transitory anesthesia of the healthy hand can be achieved with a venous compression-induced ischemia to the wrist. It leads to motor performance improvement of the paretic fingers in 13 chronic stroke patients. This suggests a decrease of the transcortical inhibition applied by the healthy hemisphere [30].

1.5. Mixed techniques under clinical conditions

1.5.1. Classic rehabilitation training: impact of intense rehabilitation training on the stroke patient's care

In the literature, classic rehabilitation training corresponds to non-standardized physiotherapy and occupational therapy rehabilitation care. It is based (in variable proportions according to different authors) on various known rehabilitation techniques (Bobath, proximal or distal functional electrical stimulation (FES), bilateral exercises, compensatory activities with healthy upper limb, etc. . .). On average this basic classic training has a total duration time of 10 hours: 30 minutes per day, 5 days a week and the average stay in a rehabilitation center is around 4 weeks for english speaking countries.

1.5.1.1. Early stroke rehabilitation. Increasing the total amount of classic rehabilitation care by 5 hours does not yield any functional improvements, even though the treatment starts on the 10th day poststroke [88]. Five studies suggest that 15 to 20 additional hours of specific rehabilitation retraining, taking place during the first trimester poststroke, can lead to clinically

significant improvements of the hand function on the long term. The degree of motor impairment would condition the access to a technique that would either be specifically focused on sensorimotor or functional improvements [56,115,4,28,29]. The “Arm BASIS training” is a standardized sensorimotor training dedicated to severely impaired patients. In a multicenter RCS including 62 stroke patients (40 days poststroke), three treatments are compared. The “Arm BASIS training”, the “Bobath” therapy and the “classic rehabilitation training” [84]. The first two groups benefited from 15 hours of experimental training on top of the classic rehabilitation training program common to the three groups. The intensification itself (+ 15 hours Arm BASIS or + 15 hours Bobath) did not yield any additional functional improvement, these improvements were even better in the control group (classic rehabilitation training only). However, the Arm BASIS group reached the best motor scores after treatment. This study underlines the limit of an intensive sensorimotor training in severely impaired stroke patients. This technique, alone, cannot improve hand functions and manual dexterity.

1.5.1.2. Chronic stroke rehabilitation. One year after stroke, undergoing 9 hours of functional retraining does not yield any clinical results (in case of moderate motor impairment) [46]. Conversely, 57 hours of classic rehabilitation training, administered outside a specialized rehabilitation center setting, are efficient for moderate motor impairment [83].

1.5.1.3. Synthesis. Such contrasted results illustrate two essential points of the early stroke rehabilitation care. First, the results indicate a global lack of efficacy in case of severe motor impairment. In fact, the sensorimotor training only improve hand functions and the functional rehabilitation training leads to disappointing results in regards to the high rehabilitation costs: 50 hours of rehabilitation training [56,84]. Second, the results reveal impact of the treatment duration in case of moderate motor impairment. We can estimate that 25 rehabilitation hours are needed in case of moderate motor impairment. The development of new motor retraining techniques focuses on two objectives. The first one is to increase the number of gesture repetitions during each session. The second one is to render this gesture repetition possible in case of severe motor impairment. The final goal is to shorten the hospitalization time. In chronic stroke rehabilitation, the aim is to elaborate rehabilitation programs that can be performed at home with a minimum of human intervention (physiotherapists, occupational therapists). The techniques proposed are neuromuscular stimulation, robot-aided therapy and virtual reality.

1.5.2. Neuromuscular electrostimulation

Conventional electrostimulation, or Functional Electro-Stimulation (FES) targets the efferent nervous fibers in their intramuscular pathway. It is an external neurostimulation administered by surface electrodes placed on the muscle's motor points. Distal electrostimulation (extensors of the wrist and fingers) is used in early and chronic stroke rehabilitation. It can be used for varying degree of motor impairments, in home

setting, with good compliance. The choice of stimulation parameters remains empiric and still needs to be scientifically validated. In clinical studies we find quite similar data: biphasic current from 200 to 300 μ s, frequency from 20 to 50 Hz, intensity from 30 to 45 mA in order to obtain a painless movement in the entire joint range of movement (ROM) [13,21].

Distal EMG-stim combines the detection, by surface electromyography, of weak voluntary muscle activity (starting at 50 μ V) produced by the paretic muscles and the electrical stimulation of these same muscles when the threshold is crossed. This technique gives FES two bonuses: patient's intention and effort. Distal EMG-stim, when used alone as a rehabilitation technique, improves active wrist and fingers extension as well as dexterity in chronic stroke patients with moderate motor impairments. This result is obtained when the stimulation is applied once per minute, 90 min/day, for a total of 4 days over a 2-week period [13]. The functional improvements gained with distal EMG-stim seem superior to those gained with FES, but comparative studies alone are not enough to validate this conclusion [43]. For a meta-analysis and a review see Bolton et al. and De Kroon et al. [6,21].

Cauraugh et al. showed that the combined use of EMG-stim and distal bilateral movements yielded noticeably better results (Box and Block Test) compared to distal EMG-stim for chronic stroke patients with moderate motor impairment. The bilateral movements of active wrist and finger extensions were performed simultaneously (in-phase) (6 hours) [14]. For the group of patients following a training program including electro-aided bilateral movements, they observed a generalization of the distal motor improvements to the proximal musculature [15].

The combined use of distal EMG-stim and proximal stimulation (anterior deltoid and triceps brachii) could be more efficient on a functional level [40]. Conversely, proximal FES (supraspinatus and posterior deltoid muscles) would be irrelevant. In fact, a RCS versus placebo conducted on 176 patients (less than 10 days after an ischemic stroke) did not report any arm function improvement after 3 months of treatment (FES during 1 hour, three times a day over a 4-week period) [18]. These results should be interpreted with caution since the rehabilitation administered to both groups was not quantified. Yet they can also be interpreted according to the "learned disuse" concept. According to this concept, the reinforcement of the proximal muscles during acute stroke rehabilitation, while these muscles are the first ones to recover spontaneously, is detrimental to the cortical representation of distal muscles and thus would tend to limit hand's movement recovery [78].

For distal electrostimulation, there does not seem to be a dose-dependant relationship, maybe due to the great inter-individual variability (skin impedance, denervation degree secondary to the central lesion) [6,92]. Electrostimulation improves the voluntary motor motricity of the stimulated muscles but there is no proof of improved arm functions [6,33]. The recent studies converge towards evaluating and validating distal electrostimulation as part of a functional therapeutic strategy.

1.5.2.1. Distal electrostimulation is an integral part of a functional strategy. Electrostimulation triggers a sensitive feedback which, when coupled with repetitive movements, induces a synaptic long term potentiation. And the enhanced cortical excitability facilitates the motor learning [3,52]. Using electrostimulation to facilitate the opening of the hand during grasp and release exercises would optimize the functional improvements obtained with classical rehabilitation training (without electrostimulation) [1,32,35,87]. These case studies results need to be validated by RCS.

Using A botulinic toxin with EMG-stim and CI therapy should be looked into some more, the forced inactivity of some spastic muscles complements the reinforcement of the useful impaired muscles [38,39,57]. The early inhibition of syncinesia (elbow flexion and abduction-elevation of the shoulder) with a transient neuromuscular block remains an interesting therapeutic option that still needs to be looked into.

1.5.3. Constraint-Induced movement therapy (CI therapy)

The original technique (described above) has not been widely adopted by clinicians mainly because some noticeable changes are necessary to make it more practical for rehabilitation teams [96]. First, it is clear that CI therapy should only be offered to highly motivated patients, free of severe cognitive disorders and not at risk for falling. These patients also need to have a minimal distal motor capacity (10° active extension of the long fingers and 20° active extension of the wrist). Some changes were suggested such as using a semi-robotized workstation freeing 75% of the physiotherapist's time during a session or wearing a glove rather than a sling restraint in order not to impair the postural adaptations [104,107]. The main change is to reduce the immobilization time to 5 hours/day, 5 days a week and the retraining exercises to 30 minutes/day, 3 days/week, this program takes place over a 10-week period [82].

1.5.3.1. Early stroke rehabilitation phase. Starting CI therapy before the 10th day poststroke would yield more significant functional improvements to the upper limb as opposed to classic rehabilitation training with the same amount of total training hours (15 hours) [81]. However, the study was only conducted on 10 patients only. Moreover the classic rehabilitation training program included muscle reinforcement exercises, performing basic arm function tasks but also functional compensation with the healthy upper limb. Another study benchmarked CI therapy to classic rehabilitation training, both having the same intensity level and focusing on the paretic upper limb during the sessions (3 hours/day; over a 2-week period) [5]. The subjects were included before the 15th day poststroke. There is no significant difference between the two methods; however they noted better results with CI therapy (Fugl-Meyer score) after the treatment and at the 3-month follow-up. The study's limited power (23 subjects) could have masked a significant difference between the two groups [5]. Another team (Myint et al.) found more solid results with 43 patients at less than 16 weeks poststroke. CI therapy is compared to the neurodevelopmental approach (same amount of training: 40 hrs). The resulting arm function capacities are better in the CI therapy group [77].

The multicenter RCS of Wolf et al. was conducted on 222 stroke patients recruited between the third and ninth month poststroke [117]. The experimental treatment lasts 14 days and includes 6 hours/day of intensive functional training of the paretic arm while wearing a physical constraint on their healthy limb during 90% of the daytime. The control group does not perform any retraining tasks but some patients do benefit from physiotherapy. The palmar-pinch grip force and arm function capacities are measured with the Wolf Motor Function Test (WMFT). The performance in an environmental setting is measured with a retrospective self-administered questionnaire, the Motor Activity Log (MAL). The experimental treatment enhances the arm function capacities and the performances in situation, with a 2-year retention [116]. However, for both groups no noticeable progresses were made on distal motor impairment.

1.5.3.2. Chronic stroke rehabilitation. A recent study versus placebo from Taub et al. underlines the efficacy of the technique for chronic stroke patients [105]. Thus, the quality and frequency of use of the paretic limb in 30 daily life activities were quickly and noticeably improved after CI therapy (MAL). However, the arm functions assessment, using the WMFT, yielded only very modest results restricted to the execution speed in the proposed tasks.

The first RCS comparing CI therapy and neurodevelopment treatment included 66 patients. The treatment is not only recorded as superior for both motor impairments and arm functions but they also report that CI therapy improves the use of the paretic arm in an environmental setting [109].

In two RCS (CI therapy versus neurodevelopmental therapy) the kinematic movement analysis yields objective differences during a grasp/hold task. The results point towards CI therapy for better planning (reaction time) and better control of the movement in space and time (segmentation) but does not show any evolution of peak velocity (correlated to motor impairment) [62,118].

rTMS could be relevant in enhancing neurorehabilitation strategies. It was proposed in association to CI therapy in a RCS conducted on 19 chronic stroke patients. However this ipsilesional stimulation applied during 10 consecutive days (20 Hz, 90% of the motor threshold) did not yield any additional functional improvements [68]. The frequency chosen by the authors was particularly high (no data were available on an eventual cortical localization of the lesions) without any reported adverse events and with a 6-month follow-up. During an ipsilesional stimulation at 20 Hz (110% of the motor threshold), other authors reported electromyography anomalies suggesting a non-negligible risk of seizures [64].

1.5.3.3. CI therapy: discussion. It is only when used in an environmental setting that CI therapy appears noticeably superior to other therapies. However the tool used (MAL) is based on a subjective appreciation (by the subject or a third party) and is retrospective. An ambulatory assessment tool is necessary to validate the MAL results [22,108].

1.5.4. Virtual reality

Virtual reality offers a major sensory feedback while the subjects are immersed in a virtual reality environment witnessing their own body in movement. Technological advances are expected to reduce the kinetosis linked to the time delay between the visual information received by the subjects and their movements performed in total immersion. The difficulty of the arm function exercises can be modulated according to the performance, the subject's motivation is greater because of the playful aspect of the training [72]. Training in a two-dimensional environment (1 hour/day, over a 4-week period) improved the arm function capacities of five chronic stroke patients compared to five control subjects who did not benefit from this virtual reality training [49]. These exercises were associated to an augmented feedback on the performance and the result for each target-reaching try. The authors describe an ipsilesional focusing of the sensorimotor cortical activity in these five subjects after treatment.

1.5.5. Robot-aided therapy

1.5.5.1. Unimanual robot

The robotic assistive device seems to be the ideal sensorimotor support as it resolves the issue of human costs involved with rehabilitation. The robotic assistive device has the advantage of several modalities for facilitating the voluntary movement according to the motor command: passive, active-aided, active, counter-resistance adjusted for each session, uni- or bimanual work. The sensory feedback reinforcement is allowed by using an outside device (from an approximate target on a screen to total immersion in an interactive virtual environment) where subjects can visualize the path they describe. In the active-aided mode, the training is "errorless" since the robotic devices can complement the voluntary movement for each try.

1.5.5.1.1. Early stroke rehabilitation. The "NeReBot" allows for repetitive basic movements of the shoulder and elbow in three-dimensional space by eliminating the gravity effect. The forearm is strapped to a rigid horizontal pad itself suspended by cables. The patients actively move their arm towards various points, predetermined at the beginning of each session, according to their aptitudes [69]. This rehabilitation training is offered as soon as day 7 poststroke (35 patients with severe motor impairment) [69]. The experimental group undergoes 20 hours of robot-aided therapy on top of classic rehabilitation training. The very early intensification leads to a better proximal voluntary hand function (Fugl-Meyer) compared to the control group. The improvements yielded by this therapy are still recorded at the 8-month follow-up. The evolution of hand function capacities was not precisely studied.

1.5.5.1.2. Chronic stroke rehabilitation. Two successive studies have explored the relevance of resistance versus active-aided training on an "InMotion2" unimanual robot for subjects with moderate motor impairment [26,95]. The first results show that working on resistance training improves the trained movements and this effect extends to wrist motor capacities. This spreading to distal motor capacities is not observed for the group working in the active-aided mode [26]. In the second

Table 3a

Mixed techniques in clinical settings: RCS review. The experimental group benefits from more rehabilitation training hours than the control group.

Author, year, reference	Mean poststroke delay (days)	Upper limb motor impairment	Treatment duration (weeks)	Control group: rehabilitation training	Experimental group				
					Rehabilitation training	Additional hours of training	Motor improvements	Functional improvements	Retained functional improvements
Rodgers et al., 2003 [88]	10	Moderate-severe	6	Classic rehabilitation training	Classic rehabilitation training	+ 5	No	No	No (6 months)
Higgins et al., 2006 [46]	365	Moderate	6	Lower Limb	Functional rehabilitation	+ 9	No	No	–
Feys et al., 1998, 2004 [28,29]	30	Moderate-severe	6	Classic rehabilitation training	Sensorimotor	+ 15	Yes	No	Yes* (5 years)
Platz et al., 2005 [84]	40	Severe	4	Classic rehabilitation training	ArmBASIS or NDT	+ 15	No	No	–
Winstein et al., 2004 [115]	15	Moderate-severe	5	Classic rehabilitation training	Functional or sensorimotor	+ 20	Yes*	No	No (9 months)
Blennerhassett and Dite, 2004 [4]	40	Moderate	4	Lower limb	Functional	+ 20	No	Yes *	Yes* (6 months)
Masiero et al., 2007 [69]	7	Severe	5	NDT	Unimanual robot NeReBot	+ 20	Yes *	–	–
Kwakkel et al., 1999 [56]	14	Severe	20	Lower limb	Functional	+ 50	–	Yes *	–
Pang et al., 2006 [83]	365	Moderate-severe	19	Lower limb	Classic rehabilitation training	+ 57	Yes*	Yes *	–
Wolf et al., 2006 [117]	180	Moderate	2	Placebo	CI therapy	+ 60	No	Yes *	Yes* (2 years)
Taub et al., 2006 [105]	1460	Moderate	2	Placebo	CI therapy	+ 60	–	Yes	Yes (2 years)

NDT : Neurodevelopmental therapy; motor and functional improvement: yes = “statistically” more significant than the control group; yes* = the difference between both groups is equal or above the minimal “clinically” significant difference for each functional or motor test used (as a rule 10% of the total score); no = no statistical significance. Note : functional improvements in test conditions which excludes the Motor Activity Log (MAL).

Table 3b

Mixed techniques in clinical settings: review of the RCS. The total number of hours dedicated to rehabilitation training is similar in both groups.

Author, year, reference	Mean poststroke delay (days)	Upper limb motor impairment	Treatment duration (weeks)	Control group: rehabilitation training	Experimental group				
					Rehabilitation training	Total hours of training	Motor improvements	Functional improvements	Retained functional improvements
Luft et al., 2004 [65]	900	Severe	6	NDT	Bimanual robot BATRAC	= 6	No	Yes*	–
Cauraugh and Sangbum, 2002 [14]	365	Moderate	2	Distal EMG-stim	Distal EMG-stim + Distal bilateral movements	= 6	–	Yes*	–
Hesse et al., 2005 [45]	42	Severe	6	Distal EMG-stim	Bimanual robot Bi Manu track	= 10	Yes*	–	–
Page et al., 2008 [82]	365	Moderate	10	NDT	CI therapy	= 15	No	Yes*	–
Page et al., 2005 [81]	10	Moderate	10	Classic rehabilitation training	CI therapy	= 15	Yes*	Yes*	–
Stein et al., 2004 [95]	365	Moderate	6	Unimanual Robot InMotion2	Unimanual Robot InMotion2 counter-resistance mode	= 18	No	No	–
Lum et al., 2002 [67]	900	Severe	8	NDT	Bimanual Robot MIME	= 24	Yes	–	–
Wu et al., 2007 [118]	365	Moderate	3	NDT	CI therapy	= 30	Yes	–	–
Boake et al., 2007 [5]	15	Moderate	2	Classic rehabilitation training	CI therapy	= 30	No	No	–
Myint et al., 2008 [77]	112	Moderate	2	NDT	CI therapy	= 40	–	Yes*	Yes* (3 months)
Van der Lee et al., 1999 [109]	1095	Moderate	2	NDT	CI therapy	= 60	No	Yes	Yes* (1 year)

NDT : Neurodevelopmental therapy; motor and functional improvement: yes = “statistically” more significant than the control group; yes* = the difference between both groups is equal or above the minimal “clinically” significant difference for each functional or motor test used (as a rule 10% of the total score); no = no statistical significance. Note : Functional improvements in test conditions which excludes the Motor Activity Log (MAL).

study and with a higher number of subjects there appears to be no difference between both groups [95]. The motor improvements observed after 18 hours of therapy are not clinically significant and do not spread to distal motor capacities. This retraining specificity is in accordance with other studies on early and chronic stroke rehabilitation such as the one from Volpe et al. in 2000 [20,95,111].

1.5.5.2. *Bimanual robot*

The robot-aided therapy can underline the impact of intensive repetitive bilateral movements in the framework of a sensorimotor approach.

1.5.5.2.1. *Early stroke rehabilitation. Distal bilateral movements.* The robot-aided movements are extension-flexion and pronation-supination of the wrist. Their repetition improves the voluntary motor capacities of the arm in severely impaired patients. The experimental treatment consists of a daily 20-minute session, 5 days out of 7 over a 6-week period [45]. The robot used (“Bi-Manu-Track”) can be adjusted for speed, ROM and resistance to movement according to the patient’s aptitude. It allows for a high number of repetitive tasks (40/min). The control treatment by distal EMG-stim does not include bilateral movements, it has the same amount of exercise hours but the intensity is lower (one electro-induced extension per minute). The two groups also receive an additional 7 hours of neurodevelopmental therapy. We should note that the Fugl-Meyer proximal upper limb motor score is also improved by both interventions, suggesting a non-specific extension to the uni- or bimanual mode.

1.5.5.2.2. *Chronic stroke rehabilitation. Proximal bilateral movements* [65,67]. “Mirror image movement enabler” (MIME) robot allows for repetitive symmetrical (in-phase) bilateral movements in case of severe motor impairments with better results than neurodevelopmental therapy [67]. The functional improvements are restricted to trained distal motor capacities and are clinically not significant (Fugl-Meyer score) in spite of 24 hours of training over a 2-month period.

The “bilateral arm training with rhythmic auditory cueing” (BATRAC) is a device similar to the MIME robot but also permits to alternate (symmetrical) in-phase and (non-symmetrical) anti-phase movements according to a rhythm guided by auditory feedback [65]. The training is proposed 20 minutes per

day, 3 days a week over a 6-week period for subjects with severe motor impairments. The 6 hours of robot-aided therapy do not bring any additional motor improvements compared to the same number of hours spent on neurodevelopmental therapy. The functional improvements on manual dexterous ability are limited to the execution speed of tasks that the patient had already mastered before treatment. To conclude, BATRAC-type training remains specific to trained motor capacities.

1.5.6. *Synthesis*

Tables 3a and 3b list all the RCS mentioned in this chapter.

For more training hours (Table 3a), we observed that 25 hours of rehabilitation training yield more improvements than 10 hours of basic training in early stroke rehabilitation (paragraph 1). Should we conclude that proximal robot-aided therapy can reduce the physiotherapist time with the patient during these hours and consequently the hospitalization time? The results obtained with the NeReBot robot match these findings. However, what is the functional relevance of intensive reinforcement for the proximal muscles in early stroke rehabilitation (cortical representation of the upper limb)? During chronic stroke rehabilitation, the proximal robot-aided therapy does not yield any clinically relevant motor improvements for severely impaired subjects. And this is true whether the movements are performed in uni-, bimanual, active-aided or counter-resistance mode (InMotion2, MIME, BATRAC).

For a similar amount of training hours (Table 3b), clinically significant functional improvements are obtained when the distal motor capacity is specifically and intensively stimulated. A severe motor impairment should be geared towards distal bimanual training, electrostimulated or with a robotic assistive device. In case of moderate impairments, CI therapy can be considered superior to the neurodevelopmental techniques but not to classic rehabilitation training. In all cases, neurodevelopmental therapy remains inferior to experimental techniques.

On a methodological level, the Fugl-Meyer motor score (upper limb) is the evaluation criteria most often used. This score can be divided into proximal and distal sub-scores. These two parts are rarely separated in RCS when there is a distinct relationship between voluntary distal command and hand function [41].

Table 4
Therapeutic strategy according to the stroke stage (acute or chronic) and severity of the motor impairment.

	Moderate motor impairment	Severe motor impairment
Early stroke rehabilitation (< 6 months)	Functional rehabilitation training (25 hours) including Distal EMG-stimulation + distal bimanual movements (6 hours)	Bimanual distal robot (10 hours) or Distal EMG-stimulation + distal bilateral movements (20 hours) Then if possible: functional rehabilitation training (15 hours)
Chronic stroke rehabilitation (> 6 months)	Constraint-Induced movement therapy (CI therapy) (30 hours) or Functional rehabilitation training (30 hours) (in a virtual environment setting or with verbal feedback on the performance) + Mental Imagery	If the neurophysiological criteria are favorable ^a : classic rehabilitation training (50 hours) with trunk restraint including distal EMG-stimulation + distal bilateral movements (20 hours)

^aSee paragraph « Study of the corticospinal excitability ».

1.6. Conclusion

In Table 4, we propose a therapeutic strategy based on the severity of the motor impairment and the poststroke delay.

The neurodevelopmental approach refers to a conceptual framework rendered partly obsolete by the new data stemming from neurosciences. In fact, facilitation and muscle inhabitation techniques work alongside the spontaneous postlesion brain plasticity rather than controlling it, hoping for distal motor capacities to finally emerge. The present literature review shows that there are many ways to modify this postlesion plasticity in order to quickly improve, in priority, the UE distal motor capacities.

In conclusion we will underline four points that can serve as guidelines for the design of a post-stroke UL rehabilitation program:

- the objective functional improvements generally occur after 25 hours of motor retraining in early stroke rehabilitation (functional rehabilitation in case of moderate motor impairment, classic rehabilitation training in case of severe motor impairment);
- Techniques promoting distal motor capacities (EMG-stim, robot-aided therapy, bilateral movements) seem efficient regardless of the poststroke delay (in the absence of validated neurophysiological criteria);
- an improved participation to daily tasks after CI therapy in case of chronic moderate impairment;
- the emergence of central neuromodulation can complement motor training.

2. French version

2.1. Introduction

La rééducation du membre supérieur hémiparalysé après accident vasculaire cérébral (AVC) fait l'objet d'une large littérature actuelle. Les nouvelles techniques en cours d'évaluation sont l'application pratique du concept de plasticité cérébrale post-lésionnelle [121].

2.2. Matériels et méthodes

Cette revue porte sur la rééducation du membre supérieur hémiparalysé d'après les publications des cinq dernières années (MEDLINE 2004 à 2008 ; mots clés : « stroke », « upper limb », « rehabilitation »). Seuls les essais contrôlés randomisés (ECR), les revues et méta-analyses publiées en langue anglaise et dont le critère de jugement principal comportait l'évaluation de la déficience motrice et/ou de l'aptitude de préhension du membre supérieur ont été retenus. Ainsi parmi 103 études initialement répertoriées, 66 ont été sélectionnées (56 ECR, trois méta-analyses, sept revues). Les résultats sont présentés séparément pour les phases précoce (moins de six mois) et tardive (plus de six mois) après AVC. Nous avons distingué les patients sévèrement et modérément déficitaires d'après les échelles disponibles dans chaque étude (stades moteurs de

Brunstromm, score Fugl-Meyer – membre supérieur, score Action Research Arm Test, etc.) ou à défaut sur la présence ou non d'une motricité distale volontaire (extension active du poignet et des doigts supérieure ou inférieure à 10°).

Dans une première partie, nous décrivons le cadre théorique. Dans une deuxième partie, nous exposons les techniques de rééducation qui font l'objet d'une évaluation expérimentale (stimulations sensorielles, activation du cortex moteur lésé, inhibition de l'hémisphère sain). La troisième partie porte sur les techniques de rééducation évaluées en condition clinique (volume horaire de rééducation classique, électrostimulation neuromusculaire, thérapie de contrainte, réalité virtuelle, thérapie robot-assistée).

Pour conclure, nous proposons une stratégie thérapeutique basée sur le stade et la sévérité de la maladie.

2.3. Les nouvelles données issues des neurosciences

2.3.1. Syndrome de non-utilisation acquise (learned non-use)

La paralysie induite par la lésion cérébrale entraîne une désadaptation neuromusculaire spontanément autoentretenu et autoaggravée. C'est le syndrome de non utilisation acquise (ou amnésie motrice fonctionnelle de l'hémiparalysé selon Meige [71]). Ce phénomène clinique est en lien avec la réorganisation somatotopique corticale postlésionnelle au sein des aires somatomotrices primaires de l'hémisphère lésé. Cette plasticité postlésionnelle est d'installation rapide puisqu'elle débute dans les premières heures post-AVC [78].

2.3.2. Concept de plasticité inadaptée (maladaptive plasticity)

Les stratégies réadaptatives de compensation fonctionnelle par le membre supérieur sain peuvent pérenniser le syndrome de non utilisation acquise [103]. L'inhibition de l'hémisphère sain devient donc un objectif thérapeutique (contention ou anesthésie du membre supérieur sain, stimulation magnétique à basse fréquence du cortex moteur sain...).

2.3.3. Limites du concept

L'hémisphère sain n'a pas un rôle univoque après AVC. La récupération neurologique spontanée au membre supérieur peut passer par le recrutement du cortex moteur contralésionnel [27]. Cette réorganisation bi-hémisphérique donne un rôle favorable à l'hémisphère sain lors de l'exécution d'une tâche motrice unimanuelle côté parétique.

La facilitation motrice observée en mode bimanuel s'expliquerait par la levée de l'inhibition exercée par l'hémisphère sain sur l'hémisphère lésé [86]. De plus, les fibres corticospinales issues de l'hémisphère sain, non décussées et destinées à la motricité proximale, pourraient être recrutées [10].

2.3.4. Le modèle rééducatif que proposent les neurosciences

2.3.4.1. Critique de l'approche neurodéveloppementale.

La thérapie neurodéveloppementale selon la technique de Bobath fait consensus de manière empirique sans pour autant avoir fait

Tableau 1

L'évolution conceptuelle de la rééducation de l'hémiplégie amène à privilégier la répétition de tâches fonctionnelles dans un environnement riche en stimuli. Les nouvelles techniques de rééducation permettent cette mise en situation, même en cas de paralysie sévère (thérapie robot-assistée, imagerie mentale...).

Cadre conceptuel	Sensorimoteur →Écologique →Fonctionnel				
Thérapie	Thérapie neurodéveloppementale	Thérapie centrée sur la déficience (impaired-oriented training)	Thérapie robot-assistée (actif, contre résistance)	Thérapie centrée sur la répétition de tâches fonctionnelles (<i>task-oriented repetitive training</i>)	
Techniques de rééducation	Bobath Brunstromm	Arm BASIS training	Thérapie robot-assistée (actif, contre résistance)	Electrostimulation neuromusculaire intégrée dans une stratégie fonctionnelle	Thérapie de contrainte Réalité virtuelle Imagerie mentale
Principes thérapeutiques	<i>Normaliser le mouvement volontaire</i> Facilitation et inhibition musculaire	<i>Réduire la déficience motrice</i> Renforcement musculaire		<i>Réduire l'incapacité de préhension pour les tâches entraînées</i> Répétition en blocs d'une tâche fonctionnelle (mass practice, shaping) ^a <i>Obtenir une rétention et une généralisation de l'apprentissage</i> Tâches diversifiées présentées en ordre aléatoire	

^a Le terme *shaping* (modelage) désigne ici un conditionnement positif obtenu en augmentant progressivement la difficulté de la tâche entraînée. Les situations d'échecs sont ainsi contournées, le thérapeute félicite le patient à chaque étape passée avec succès. Le *mass practice* désigne la répétition intensive de la tâche à chaque palier de difficulté.

la preuve de sa supériorité [66,79]. Au concept bobathien qui vise à restaurer le contrôle postural comme prérequis à l'exercice d'une gestualité la plus physiologique possible, s'opposent les théories du réapprentissage moteur inspirées de Carr et Shepherd où l'entraînement se doit d'être directement orienté vers la réalisation d'une tâche fonctionnelle, quelles que soient les stratégies motrices utilisées [11]. Un apprentissage de type écologique (c'est-à-dire avec des tâches fonctionnelles diversifiées et en lien avec les activités de la vie quotidienne) favorise la généralisation des acquis (Tableau 1) [53]. L'environnement sensoriel doit être « enrichi » de stimuli plurimodaux (proprioceptif, visuel...) [53].

2.3.4.2. *Étude de l'excitabilité corticospinale ipsilésionnelle.* Cliniquement, le meilleur facteur pronostique de récupération de la fonction de préhension est l'état de la motricité volontaire du membre supérieur un mois après l'AVC [55]. La localisation de la lésion cérébrale, son type et sa taille sont également des facteurs pronostiques connus de la qualité finale de la récupération fonctionnelle [94,113]. Il est possible d'évaluer l'excitabilité corticospinale dans la première semaine post-ictus. Dans ce délai, la présence de potentiel évoqué moteur (PEM) au niveau des muscles intrinsèques de la main est de meilleur pronostic que son absence. Cependant, la valeur prédictive négative de l'absence de PEM est faible, la réapparition d'une réponse évoquée corticale peut s'étaler sur plusieurs mois et le lien entre récupération fonctionnelle distale et PEM distaux au membre supérieur est complexe [23,44,102].

L'étude de la fraction d'anisotropie (FA) de la capsule interne en imagerie par résonance magnétique (IRM) par tenseur de diffusion fournit une quantification précise de l'intégrité anatomique du faisceaux corticospinal (FCS) [114]. Chez l'hémiplégique chronique, la diminution du ratio FA (hémisphère lésé/sain) est corrélée au degré de motricité distale volontaire [63]. Stinear et al. ont montré que la réponse à un réapprentissage moteur instauré en phase tardive post-AVC peut être prédite par l'évaluation de l'excitabilité du FCS et la

mesure de la FA [98]. La persistance d'une réponse évoquée motrice distale au membre supérieur autorise des gains fonctionnels notables jusque trois ans post-ictus. En l'absence de réponse évoquée motrice, la perte de plus de 75 % de la FA annonce un effet très limité du réapprentissage.

Ces indicateurs paracliniques ne font pas partie de la pratique médicale quotidienne. Les études citées soulignent leur intérêt en tant qu'outils d'élaboration de stratégies thérapeutiques (restauration ou compensation de la déficience motrice) basées sur la connaissance de la fonctionnalité de la voie corticospinale.

2.4. L'évaluation en condition expérimentale

2.4.1. Les stimulations sensorielles

Au cours du réapprentissage moteur, l'environnement sensoriel du sujet peut être modulé par la réduction ou l'amplification d'informations d'ordre kinesthésique, extéroceptif, visuel et attentionnel. Le rétrocontrôle (*feedback*) « augmenté », tous supports confondus, est très vraisemblablement utile à la rééducation de la préhension [110].

2.4.1.1. *Informations attentionnelles.* Le rétrocontrôle peut être donné verbalement par le thérapeute lors de la réalisation d'une tâche motrice. En cas de déficit moteur modéré, renseigner le patient sur la qualité de ses coordinations interarticulaires serait plus efficace que de lui renvoyer une information régulière sur la réussite de la tâche [19]. Ce résultat est cohérent avec ceux obtenus par contrainte physique des mouvements de compensation du tronc lors de déficits moteurs sévères [73,74].

La déafférentation-déefférentation partielle du membre supérieur peut être réalisée par bloc anesthésique sélectif des racines sensitivomotrices supérieures du plexus brachial. Cette technique, couplée au réapprentissage moteur distal, permettrait d'obtenir des gains fonctionnels notables à la main (série de sept cas chroniques) [76]. Le principe serait de réorganiser les cartes sensorimotrices à la faveur de l'extrémité distale

sous-représentée après AVC. Dans l'étude, l'exploration par PEM semble corroborer cette hypothèse. On entrevoit l'intérêt de cette technique en phase précoce lorsqu'il existe une motricité distale minimale rendue inopérante par un schéma syncinétique proximal.

2.4.1.2. Physiothérapie. Deux heures de neurostimulation sensitive transcutanée suffisent à améliorer la dextérité manuelle de sujets hémiparétiques chroniques. La stimulation est délivrée sur le contingent sensitif des nerfs médian, ulnaire et radial au poignet parétique [119]. Administrée avant une séance de rééducation, cette stimulation optimiserait l'effet du réapprentissage moteur, probablement par induction d'une désinhibition intracorticale ipsilésionnelle [16].

Le recours à une stimulation thermique sub-douloureuse avec consigne de retrait du membre supérieur lorsque l'inconfort apparaît pourrait favoriser la récupération de la motricité proximale en phase précoce [17].

Les effets de l'acupuncture sur la récupération motrice au membre supérieur ne sont guère probants [112]. En revanche, l'électroacupuncture, technique proche de la neurostimulation sensitive transcutanée, accroît les gains de la rééducation classique en phase précoce post-ictus [47].

2.4.1.3. Thérapie par miroir. La thérapie par miroir consiste à créer l'illusion d'une synchronisation bimanuelle parfaite. Initialement appliquée aux douleurs de membres fantômes de l'amputé, elle a fait l'objet de quelques publications de cas post-AVC et récemment d'un ECR [91,2,120]. Les patients réalisent des mouvements bimanuels de flexion-extension des poignets et des doigts (30 min/jour, quatre semaines). Leur membre parétique n'est pas visible : soit caché par un simple panneau (groupe témoin) soit caché par un miroir qui reflète les mouvements du membre sain (groupe expérimental). Les deux groupes reçoivent par ailleurs un traitement neurodéveloppemental. La thérapie par miroir autorise de meilleurs scores de motricité et d'autonomie pour les activités impliquant le membre supérieur, avec maintien des acquis à six mois. Cette étude inclut 40 hémiparétiques présentant tous une lésion de l'hémisphère dominant, une caractéristique qui favoriserait la réponse à cette thérapie bimanuelle [70]. L'interprétation des résultats reste limitée par le délai post-ictus très variable (trois mois à un an) et par le manque de contrôle du temps de rééducation classique (deux à cinq heures par jour).

2.4.2. L'activation du cortex moteur lésé

2.4.2.1. Thérapie de contrainte : répétition du mouvement.

Les expérimentations menées chez le singe hémidéafférenté ont illustré la réversibilité du phénomène de non usage appris lors de l'usage forcé du membre parétique [103]. Ainsi, la thérapie motrice de contrainte décrite par Taub et al. constitue l'application la plus complète du paradigme de la tâche fonctionnelle. L'entraînement du membre parétique est intensif (60 heures, six heures par jour, dix jours consécutifs). Les exercices sont appliqués selon le concept de *mass practice*, c'est-à-dire par décomposition préalable d'une tâche de préhension en éléments simples travaillés séparément puis

progressivement complexifiés et répétés un grand nombre de fois. La restriction des mouvements du membre supérieur sain par contention diurne force l'usage du membre parétique pour réaliser les gestes de la vie courante. L'étude de Liepert et al. (2000) recourt à la cartographie par stimulation magnétique transcrânienne et montre une modification durable de l'activité corticale après thérapie de contrainte [60]. D'autres observations suggèrent une corrélation entre les modifications d'activité corticale et la réponse à la thérapie de contrainte. Ces séries de cas révèlent une grande variabilité interindividuelle quant aux patterns d'activation induits par l'entraînement [34,37,100]. Cette plasticité horizontale, en particulier l'élargissement de la représentation de la main parétique au delà des aires somatomotrices primaires est non spécifique puisqu'elle est observée après réapprentissage bimanuel [65,99].

2.4.2.2. Imagerie mentale. L'imagerie mentale (*mental practice*) peut être définie comme la représentation consciente d'une action et se base sur une activation subliminale du système neuronal moteur. Ce dernier est impliqué non seulement dans la production du mouvement mais également dans l'imagination des actions, la reconnaissance d'outils, l'apprentissage par observation ou même la compréhension du comportement d'autrui [50]. L'entraînement par imagerie mentale est pratiqué chez le sportif pour perfectionner ou acquérir de nouvelles habiletés motrices. Il faut distinguer les exercices d'imagerie mentale réalisés à la première et à la troisième personne. Dans le premier cas le sujet est acteur de l'exécution imaginaire du mouvement (*kinesthetic imagery*), dans le deuxième il est spectateur d'une représentation mentale de son propre corps en mouvement (*visual imagery*).

Chez le sujet hémiparétique, plusieurs études argumentent en faveur de cette technique (*kinesthetic imagery*) mais la revue récente de Braun et al. pondère ces résultats : les ECR sont rares, les protocoles appliqués divergent d'une étude à l'autre bien qu'il s'agisse le plus souvent de répéter mentalement des gestes de la vie quotidienne que le sujet aura préalablement pu voir exécutés par un tiers [7]. L'effet positif de l'imagerie mentale se traduirait en termes de capacités fonctionnelles de préhension (Action Research Arm Test) mais pas en termes de déficience motrice (force de la prise digitopalmaire) [25]. Cet effet positif serait restreint aux tâches pratiquées mentalement et physiquement, ce qui ferait de l'imagerie mentale une technique d'appoint [25]. Un ECR versus placebo récent suggère que l'imagerie mentale, pratiquée à la suite des séances de rééducation physique, améliore de façon significative la déficience motrice et l'aptitude de préhension [80]. Les patients inclus sont en phase chronique et présentent un déficit moteur modéré ; ils sont indemnes de trouble cognitif sévère. Cependant, une évaluation cognitive plus spécifique serait souhaitable pour distinguer les sujets capables de réaliser correctement l'imagerie mentale et ceux qui la réalisent mal (*chaotic motor imagery*) ou pas du tout [93]. Des outils existent pour mesurer cette aptitude et suivre la compliance au traitement (ex : Motor Imagery Questionnaire). Enfin, l'efficacité en phase précoce et/ou en cas de déficit moteur

sévère est peu étudiée. Or c'est dans ces conditions que l'imagerie mentale pourrait palier au manque d'option thérapeutique.

2.4.2.3. Mouvements bimanuels. L'aptitude à coordonner les deux membres supérieurs lors d'une tâche bimanuelle en phase est partiellement conservée chez l'hémiplégique [42,89]. Le réapprentissage bimanuel, bien que reconnu valable dans la méta-analyse de Stewart et al., n'apparaît pas clairement supérieur ou même aussi efficace que le mode unimanuel dans certaines études [24,59,75,97,106]. Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces résultats divergents : le délai post-ictus, le degré de déficience motrice, le type d'entraînement bimanuel proposé (proximal ou distal, fonctionnel ou sensorimoteur) et le nombre de répétition du mouvement.

2.4.2.4. Stimulation magnétique cérébrale à haute fréquence

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) module l'excitabilité du cortex moteur. Son effet inhibiteur ou facilitateur dépend directement de la fréquence de stimulation choisie comme l'illustre la technique princeps de double stimulation (*paired-pulse stimulation*) décrite par Kujirai et al. [54]. Il s'agit d'une première stimulation infraliminaire conditionnante suivie d'une stimulation test supraliminaire. Un délai bref (1–5 ms) entre les deux stimulations inhibe la réponse musculaire normalement évoquée par la seconde. Cette inhibition est le fait des interneurons intracorticaux inhibiteurs à transmission GABAergique. Un intervalle long (6–15 ms) rend la première stimulation facilitatrice (interneurons glutamatergiques). De même, lors de stimulations répétées, la fréquence de stimulation module l'excitabilité corticale : une fréquence inférieure à 1 Hz renforce l'inhibition intracorticale, à l'inverse une fréquence de plus de 5 Hz facilite l'excitabilité corticale. Les effets de la rTMS peuvent perdurer transitoirement après stimulation. Cette rémanence reposerait sur l'induction de phénomène de dépression et de potentialisation synaptique à long terme [36]. La rTMS fait l'objet de nombreux essais thérapeutiques en neuropsychiatrie : dans la dépression pharmacorésistante où elle pourrait offrir une alternative à la psychothérapie, dans le traitement des acouphènes, des douleurs de désafférentation, de l'aphasie, des mouvements anormaux et plus récemment après AVC [90]. Dans ce dernier cadre, les essais versus placebo sont possibles en appliquant, pour le groupe témoin, une stimulation magnétique inférieure à 10 % du seuil moteur de repos. Le patient perçoit le bruit et les vibrations produites par la stimulation magnétique et ressent l'effet du faible courant électrique induit au niveau du scalp.

2.4.2.4.1. Séance unique de rTMS ipsilésionnelle [51]. Cette étude en *cross-over* rTMS-placebo porte sur 15 hémiplégiques chroniques avec déficit moteur léger. La séance unique de rTMS ipsilésionnelle (10 Hz, 80 % du seuil moteur) comporte huit trains de stimulation, chaque train étant immédiatement suivi de la répétition d'une tâche motrice complexe avec les doigts parétiques. Après rTMS, la précision et la vitesse d'exécution de la tâche motrice sont immédiatement améliorées, ce résultat est corrélé à l'amélioration de l'excitabilité corticale ipsilésionnelle (amplitude

des potentiels évoqués moteurs). Aucun effet indésirable n'est rapporté mais il n'y a pas de suivi. Cette étude suggère que la rTMS facilite le réapprentissage moteur, cependant le choix d'une tâche motrice complexe induit un facteur de confusion : l'amélioration pourrait être liée à des paramètres attentionnels.

2.4.2.5. Stimulation électrique cérébrale. La stimulation électrique transcrânienne du cortex moteur ipsilésionnel est proposée en vue d'améliorer l'aptitude de préhension chez l'hémiplégique chronique. Hummel et al. ont ainsi mené un essai comparatif en double insu versus placebo rendu possible par le fait que le courant délivré est de si faible intensité dans le groupe placebo (1 mA) que le sujet ne peut pas différencier, après quelques secondes, l'arrêt ou la poursuite de l'électrothérapie [48]. Pour les six sujets testés, l'AVC date d'au moins deux ans et intéresse le cortex cérébral dans un cas seulement. Dans tous les cas le cortex moteur primaire est épargné par la lésion. Le déficit moteur du membre supérieur est particulièrement léger (96 % du score Fugl-Meyer conservé). La stimulation est appliquée durant 20 minutes en regard de l'aire motrice primaire de la main parétique. Les patients progressent dans le temps de réalisation des épreuves de dextérité du Jebsen Hand Taylor Test après stimulation uniquement. L'excitabilité corticospinale ipsilésionnelle est parallèlement augmentée. L'effet clinique perdure 25 minutes après la séance mais disparaît au suivi à dix jours. Ces résultats fonctionnels sont comparables à ceux obtenus par rTMS.

La stimulation électrique du cortex moteur primaire délivrée par électrodes implantées au niveau épidural facilite la motricité volontaire du membre supérieur. Brown et al. ont obtenu des résultats très encourageants, sans effets indésirables graves, auprès de six hémiplégiques chroniques présentant un déficit moteur modéré. Le courant de stimulation est délivré uniquement au cours des séances de rééducation, soit à une intensité moitié moins que celle permettant de déclencher le mouvement électro-induit soit, à défaut de mouvement, à 6,5 mA. Dans le groupe témoin, quatre sujets hémiplégiques reçoivent une rééducation similaire, sans stimulation électrique. La supériorité du traitement expérimental est indiscutable sur la déficience motrice (score Fugl-Meyer-membre supérieur), néanmoins le groupe témoin présente un délai post-ictus significativement supérieur, ce qui constitue un biais non négligeable [9]. Le suivi de 12 semaines demande à être prolongé.

Ces résultats moteurs sont reproduits dans un ECR de méthodologie similaire. L'essai porte sur 24 patients (déficit modéré, en moyenne 33 mois post-ictus) et compare réapprentissage + corticostimulation versus réapprentissage seul durant six semaines [58]. Des gains fonctionnels significatifs sont décrits au membre supérieur à quatre semaines de suivi.

La question est : quelle stimulation, électrique ou magnétique, transcrânienne ou épidurale, présente le rapport bénéfice-risque le plus intéressant ? Cette question est aujourd'hui sans réponse.

2.4.2.6. *Stimulation couplée.* D'autres perspectives peuvent s'ouvrir : par exemple, la facilitation de la commande motrice centrale recherchée par stimulation corticale pourrait être optimisée en association à une stimulation nerveuse périphérique [12], voire ce qui n'a pas été étudié, à une électrostimulation distale (EMG-stim).

2.4.3. *L'inhibition de l'hémisphère sain*

2.4.3.1. *Stimulation magnétique cérébrale à basse fréquence*

2.4.3.1.1. *Séance unique de rTMS sur le cortex moteur sain.* Une seule séance de stimulation (1 Hz, 90 % du seuil moteur) réalisée sept jours après AVC permet d'obtenir une amélioration immédiate de la dextérité manuelle (temps de réalisation du Nine Hole Peg Test) mais pas de la force de la prise digitopalmaire. Cet ECR en double insu portait sur 12 sujets hémiparétiques. Aucun effet indésirable n'est rapporté mais il n'y a pas eu de suivi [61].

L'ECR en double insu de Takeuchi et al. porte sur 20 hémiparétiques chroniques [101]. Un groupe reçoit une stimulation par rTMS (fréquence de 1 Hz, à 90 % du seuil moteur) sur l'hémisphère sain, et l'autre une stimulation placebo. La randomisation est précédée d'une phase d'entraînement afin d'obtenir un plafond et d'exclure tout effet d'apprentissage dans les résultats ultérieurs. L'évaluation porte sur une tâche de pincement entre le pouce et l'index parétiques. L'accélération du mouvement est améliorée mais pas la force de la pince. Cet effet ne dure pas plus de 30 minutes après la stimulation. On observe en parallèle une nette diminution de la durée de l'inhibition transcalleuse. L'étude met donc en évidence un effet de la rTMS sur la motricité de la main parétique, mais dont la pertinence clinique reste assez limitée. Elle permet surtout de démontrer que l'efficacité de la stimulation du cortex sain est due à la diminution de l'inhibition transcalleuse.

2.4.3.1.2. *Séances répétées de rTMS sur l'hémisphère sain pendant cinq jours [31].* Le but de l'étude est de mettre en évidence un effet plus important et surtout plus prolongé de la rTMS avec des séquences répétées sur cinq jours. Il s'agit également de vérifier l'innocuité de cette méthode. L'essai porte sur 15 patients à plus d'un an post-ictus. Ils sont répartis de façon aléatoire en deux groupes : rTMS (cinq sessions sur le cortex moteur primaire, à 100 % du seuil moteur et à une fréquence de 1 Hz) et stimulation placebo. La randomisation est précédée d'une phase d'entraînement. Les patients sont évalués avant, pendant, puis deux semaines après la fin du traitement. On observe une diminution d'excitabilité corticale de l'hémisphère sain et une augmentation du côté atteint. L'évaluation fonctionnelle porte sur le Jebsen-Taylor Hand Function Test (JTT), le Purdue Pegboard Test, le temps de réaction simple et à choix multiples. Tous ces critères sont significativement meilleurs dans le groupe rTMS, y compris au suivi à 15 jours. Une corrélation apparaît entre la fonction (JTT) et le changement d'excitabilité corticale dans l'hémisphère lésé. L'innocuité est objectivée par évaluation cognitive et électroencéphalographique. Les auteurs signalent seulement un épisode de céphalées chez un patient de chaque groupe et un état d'anxiété. On observe donc de meilleurs résultats avec des sessions répétées de rTMS, et surtout une durée beaucoup plus longue des effets. Néanmoins, on peut se demander si la multiplication des tests réalisés dans cette étude n'entraîne pas une inflation du risque α , et si les résultats présentés ne sont pas dus au hasard. De plus, les sujets étaient majoritairement atteints d'AVC sous-corticaux et gauches, ce qui limite la validité externe de l'étude.

2.4.3.1.3. *rTMS haute et basse fréquence : discussion.* Les ECR revus sont résumés dans le **Tableau 2**.

La stimulation de l'hémisphère lésé pourrait être efficace par démasquage de connections corticocorticales présentes mais

Tableau 2
Stimulation magnétique transcrânienne (rTMS), revue des ECR.

ECR	Kim et al. 2006 ^a [51]	Takeuchi et al. 2005 [101]	Fregni et al. 2006 [31]
Nombre de sujet	15	20	15
Inclusion de patients porteurs de lésions corticales	Oui	Non	Oui
Délai post-ictus	> 3 mois	6 mois	1 an
Déficit moteur	Léger	Léger	Modéré à léger
Critères d'exclusion	Sténose carotidienne serrée, implant, épilepsie, lésion du cortex moteur primaire	Troubles cognitifs	Antécédents de toxicomanie, de trouble neuropsychiatrique
Type de stimulation	Hémisphère lésé 10 Hz 80 % RMT 1 séance	Hémisphère sain 1 Hz 90 % RMT 1 séance	Hémisphère sain 1 Hz 100 % RMT 1 séance/j ; 5 jours
Critère de jugement clinique	Précision et durée d'exécution d'une tâche motrice digitale	Accélération du mouvement de pince pouce-index	Jebsen-Taylor Hand Function Test, Purdue Pegboard Test, Temps de réaction
Critère de jugement neurophysiologiques	Excitabilité corticale (amplitude des potentiels évoqués moteurs)	Durée de l'inhibition transcalleuse	Excitabilité corticale (RMT ^b)
Suivi	Aucun	30 minutes	2 semaines
Effet indésirables	Aucun	Aucun	1 légère céphalée et 1 augmentation de l'anxiété

^a Étude en cross-over rTMS-placebo.

^b RMT : seuil moteur de repos.

fonctionnellement silencieuses autour de la lésion. L'efficacité de la stimulation de l'hémisphère sain aboutirait au même phénomène par diminution de l'inhibition transcaleuse. Dans ce cas, on peut se poser la question de l'effet inhibiteur exercé sur les fibres corticospinales non décussées, responsable d'une partie de la motricité proximale. Leur inhibition par la rTMS à basse fréquence pourrait être délétère et n'est pas du tout prise en compte par les deux études citées (les auteurs n'évaluaient que la motricité distale). En outre, on peut évoquer certains facteurs de confusion : des effets indirects par amélioration de l'humeur et donc une motivation plus importante pour la rééducation.

La rTMS ne peut pas être utilisée chez tous les patients, les principales contre-indications étant la grossesse et l'épilepsie. Cependant, la survenue de convulsions n'a été rapportée que chez moins de dix patients pour des dizaines de milliers ayant subi une stimulation [90]. Les effets secondaires rapportés dans cette revue sont bénins (céphalées). L'effet thérapeutique d'une séance unique dure quelques minutes et n'a donc pas vraiment d'intérêt pratique. La stimulation lors de plusieurs sessions consécutives semble entraîner un effet plus prolongé. Cet effet serait dose-dépendant (nombre de jours de traitement et nombre de train de stimulation par séance). Les populations étudiées ne sont pas vraiment représentatives de la population de patients atteints d'AVC ischémiques. En effet, les patients présentaient des déficits moteurs légers du membre supérieur.

En conclusion, il convient de rester prudent. La réponse à la stimulation est hétérogène et il est nécessaire de poursuivre les études sur l'effet thérapeutique mais aussi potentiellement délétère de stimulations quotidiennes sur des périodes plus prolongées.

2.4.3.2. Thérapie de contrainte : contention du membre supérieur sain. Les effets respectifs de l'entraînement intensif et de la contention mériteraient d'être étudiés dans un ECR. On peut s'interroger sur l'efficacité de la contrainte aux vues des résultats suivants : associer deux heures par jour de contrainte du membre supérieur sain à une rééducation classique n'apporte pas de bénéfice fonctionnel supplémentaire [85]. Il en est de même lorsque l'immobilisation du membre supérieur sain est proposée seule après retour à domicile [8]. Enfin, conserver le protocole de réentraînement et supprimer la contention permet d'obtenir des gains fonctionnels significatifs [122].

2.4.3.3. Anesthésie du membre supérieur sain. L'anesthésie transitoire de la main saine peut être obtenue en créant une ischémie nerveuse par garrot veineux au poignet. Elle conduit à une amélioration de la motricité des doigts parétiques chez 13 sujets en phase chronique. Cela suggère une réduction de l'inhibition transcaleuse exercée par l'hémisphère sain [30].

2.5. Techniques mixtes en condition clinique

2.5.1. Rééducation classique : rôle de l'intensité de la prise en charge

Dans la littérature, une rééducation classique fait référence à une prise en charge non standardisée par kinésithérapie et ergothérapie. Elle emprunte (dans une proportion variable selon

les auteurs) aux diverses techniques de rééducation et réadaptation connue (Bobath, stimulation électrique fonctionnelle (SEF) proximale ou distale, exercices bimanuels, compensations fonctionnelles avec le membre supérieur sain, etc...). Le volume horaire de base est de dix heures en moyenne : 30 minutes par jour, cinq jours par semaine pour une durée de séjour en centre de rééducation de quatre semaines dans les pays anglo-saxons.

2.5.1.1. Phase précoce. Augmenter de cinq heures la prise en charge classique n'apporte pas davantage de gain fonctionnel, bien que le traitement soit débuté au dixième jour post-ictus [88]. Cinq études suggèrent que 15 à 20 heures supplémentaires de réapprentissage spécifique, administrées au cours du premier trimestre post-ictus, permettent d'obtenir une amélioration cliniquement significative de la dextérité manuelle à long terme. Le degré de déficience motrice conditionnerait l'accès à une technique spécifiquement sensorimotrice ou fonctionnelle [56,115,4,28,29]. Le *Arm BASIS training* est un programme dédié aux patients sévèrement déficitaires. Il s'agit d'un entraînement sensorimoteur standardisé. Dans un ECR multicentrique portant sur 62 sujets hémiparétiques (40 jours post-AVC), trois bras de traitement sont comparés. Le bras « *Arm BASIS training* », le bras « Bobath » et le bras « rééducation classique » [84]. Les deux premiers groupes bénéficient de 15 heures de rééducation expérimentale en sus de la rééducation classique commune aux trois groupes. L'intensification en soi (+ 15 heures *Arm BASIS* ou + 15 heures Bobath) n'apporte pas plus de gains fonctionnels, ces gains sont même meilleurs dans le groupe témoin (rééducation classique seule). En revanche, c'est le groupe « *Arm BASIS* » qui atteint les meilleurs scores moteurs après traitement. Cette étude souligne bien les limites d'un entraînement sensorimoteur intensif chez les sujets sévèrement déficitaires. Cette technique, appliquée seule, ne peut améliorer la dextérité manuelle.

2.5.1.2. Phase tardive. Au delà d'un an post-ictus, réaliser neuf heures de réapprentissage fonctionnel n'apporte pas de résultat clinique (déficit moteur modéré) [46]. À l'inverse, 57 heures de rééducation classique, dispensées hors centre spécialisé, sont efficaces en cas de déficit moteur modéré [83].

2.5.1.3. Synthèse. De tels contrastes illustrent deux points en phase précoce post-ictus. Tout d'abord le manque d'efficacité thérapeutique en cas de déficit moteur sévère. En effet, l'entraînement sensorimoteur seul n'améliore pas la fonction et l'entraînement fonctionnel donne un résultat finalement faible aux vues du coût élevé : 50 heures de rééducation [56,84]. Ensuite, l'impact de la durée du traitement en cas de déficit moteur modéré. On peut estimer à 25 heures le temps de rééducation nécessaire pour objectiver un gain fonctionnel cliniquement significatif. Le développement de nouvelles techniques de réapprentissage moteur vise donc deux objectifs. Le premier est d'augmenter le nombre de répétition du geste au cours de chaque séance. Le second est de rendre la répétition du geste réalisable en cas de déficit moteur sévère. Le but final est de raccourcir les durées d'hospitalisation. En phase chronique

post-AVC, il s'agit principalement de mettre au point des programmes de rééducation réalisables à domicile et avec un minimum d'intervention paramédicale. Les techniques proposées sont l'électrostimulation neuromusculaire, la thérapie robot-assistée et la réalité virtuelle.

2.5.2. *Electrostimulation neuromusculaire*

L'électrostimulation conventionnelle, ou SEF, vise les fibres nerveuses efférentes dans leur trajet intramusculaire. Il s'agit d'une neurostimulation périphérique administrée par électrodes de surface au point moteur du muscle. L'électrostimulation distale (extenseurs du poignet et des doigts) est utilisée en phases précoce et tardive post-ictus, pour des déficits moteurs variables, souvent à domicile, avec une bonne compliance. Le choix des paramètres de stimulation reste empirique et devra faire l'objet d'une justification scientifique. On retrouve dans les études cliniques des données relativement homogènes : courant biphasique de 200 à 300 μ s, fréquence de 20 à 50 Hz, intensité de 30 à 45 mA visant l'obtention d'un mouvement indolore dans toute l'amplitude articulaire [13,21].

L'EMG-stim distale combine la détection par électromyographie de surface d'une activité musculaire volontaire faible (dès 50 μ V) produite par les muscles parétiques et la stimulation électrique des mêmes muscles lorsque le seuil est franchi. Cette technique ajoute à la SEF deux atouts : intention et effort fournis par le patient. L'EMG-stim distale, en tant que technique de rééducation proposée seule, permet d'améliorer l'ouverture active de la main et la dextérité manuelle de patients modérément déficitaires en phase chronique. Ce résultat est obtenu lorsque la stimulation est appliquée une fois par minute, 90 min/jour, pour un total de quatre jours répartis sur deux semaines [13]. Le bénéfice de l'EMG-stim distale serait supérieur à celui de la SEF, toutefois les essais comparatifs sont insuffisants pour conclure [43]. Pour une méta-analyse et une revue voir Bolton et al. et DeKroon et al. [6,21].

Cauraugh et al. ont montré que la combinaison entre EMG-stim et mouvements bimanuels distaux produit des résultats fonctionnels supérieurs (Box and Block Test) à l'EMG-stim distale seule en cas de déficit chronique modéré. Les mouvements bi manuels d'extension active du poignet et des doigts sont réalisés en phase (six heures) [14]. Pour le groupe de patients rééduqués par mouvements bimanuels électroassistés, une généralisation proximale des gains moteur distaux est notée [15].

Associer à l'EMG-stim distale une stimulation proximale (deltoïde antérieur et triceps brachial) pourrait être plus efficace au plan fonctionnel [40]. À l'inverse, la SEF proximale (muscles supraépineux et deltoïde postérieur) serait peu pertinente. En effet, un ECR versus placebo réalisé auprès de 176 patients (moins de dix jours post-AVC) ne montre pas de gains sur les aptitudes de préhension trois mois après traitement (SEF appliquée une heure, trois fois par jour durant quatre semaines) [18]. Ces résultats sont limités par l'absence de quantification des soins de rééducation reçus dans chaque groupe, mais ils peuvent être interprétés selon le concept du « *learned disuse* » ou apprentissage erroné. De ce point de vue, le renforcement de la musculature proximale en phase aiguë,

période où elle est la première à récupérer, se ferait au détriment de la représentation corticale de la motricité distale et en conséquence, limiterait la récupération de cette dernière [78].

Pour l'électrostimulation distale, il n'apparaît pas clairement de relation dose-effet, peut-être du fait d'une grande variabilité interindividuelle (impédance cutanée, degré de dénervation et de réinnervation secondaire à la lésion centrale) [6,92]. L'électrostimulation améliore la motricité volontaire des muscles stimulés mais les preuves d'une amélioration de l'aptitude de préhension manquent [6,33]. Les travaux récents s'orientent donc vers l'évaluation de l'électrostimulation distale intégrée dans une stratégie thérapeutique fonctionnelle.

2.5.2.1. Electrostimulation neuromusculaire distale intégrée dans une stratégie fonctionnelle. L'électrostimulation produit un feedback sensitif qui, associé à la répétition du mouvement, induit une potentialisation synaptique à long terme, l'amélioration de l'excitabilité corticale facilitant en retour le réapprentissage moteur [3,52]. Utiliser l'électrostimulation pour faciliter l'ouverture de la main au cours d'exercices de saisie et lâcher d'objets optimiserait les gains fonctionnels obtenus avec l'entraînement non électroassisté [1,32,35,87]. Ces résultats issus d'études de cas sont à confirmer par des ECR.

La toxine botulique A devrait être davantage explorée en combinaison à l'EMG-stim et à la thérapie de contrainte, l'inactivité forcée de certains groupes musculaires spastiques venant compléter le renforcement des muscles déficitaires utiles [38,39,57]. L'inhibition précoce des syncinésies en flexion du coude et rétropulsion-élévation de l'épaule par bloc neuromusculaire transitoire reste une piste thérapeutique non explorée.

2.5.3. *Thérapie de contrainte*

La technique princeps (décrite plus haut) rencontre une certaine réserve de la part des thérapeutes quant à sa faisabilité, ce qui a amené à envisager des adaptations [96]. Tout d'abord il est clair que la contrainte ne peut être proposée qu'aux patients très motivés, sans troubles cognitifs sévères ou risque de chute notable et qui conservent une motricité distale minimale (10° d'extension active des doigts longs, 20° d'extension active du poignet). Des adaptations ont donc été proposées telles que l'usage d'une station de travail semi-robotisée libérant le thérapeute 75 % du temps de la séance ou le port d'un gant plutôt que d'une écharpe afin de ne pas gêner les adaptations posturales [104,107]. La principale modification consiste à réduire temps d'immobilisation à cinq heures par jour, cinq jours par semaine et le temps de réentraînement à 30 minutes par jour, trois jours par semaine, l'ensemble étant réparti sur dix semaines [82].

2.5.3.1. Phase précoce. Débuter la thérapie de contrainte avant le dixième jour post-ictus apporterait davantage de gains fonctionnels au membre supérieur qu'une rééducation classique de même volume horaire (15 heures) [81]. Cela dit, l'étude ne porte que sur dix patients et la rééducation classique est ici composée d'exercices de renforcement musculaire, de la réalisation de tâches élémentaires de préhension mais aussi de

compensations fonctionnelles avec le membre supérieur sain. Une autre étude compare l'effet de la thérapie de contrainte à une rééducation classique de même intensité et n'intéressant cette fois que le membre supérieur parétique au cours des séances (trois heures par jour, deux semaines) [5]. Les sujets sont inclus avant le 15^e jour post-ictus. Il n'y a pas de différence significative entre les deux méthodes ; toutefois une supériorité de la thérapie de contrainte est notée (score Fugl-Meyer) à l'issue du traitement et au suivi à trois mois. La puissance limitée de l'étude (23 sujets) pourrait avoir masqué une différence significative entre les deux groupes [5]. Une autre équipe retrouve des résultats plus robustes auprès de 43 patients à moins de 16 semaines post-ictus. La thérapie de contrainte est comparée à l'approche neurodéveloppementale (même volume horaire : 40 heures). Les capacités fonctionnelles de préhension obtenues sont meilleures après thérapie de contrainte [77].

L'ECR multicentrique de Wolf et al. concerne 222 patients hémiparétiques inclus entre le troisième et le neuvième mois post-ictus [117]. Le traitement expérimental dure 14 jours et comprend six heures par jour d'entraînement fonctionnel intensif du membre parétique associé à une contention du membre supérieur sain 90 % du temps diurne. Le groupe témoin ne réalise pas de réapprentissage mais certains patients bénéficient d'une physiothérapie. La force digitopalmaire et les capacités de préhension sont mesurées avec le Wolf Motor Function Test. La performance en situation écologique est mesurée à l'aide d'un auto-questionnaire rétrospectif, le Motor Activity Log (MAL). Le traitement expérimental optimise les aptitudes de préhension et la performance en situation, avec une rétention des gains à deux ans [116]. En revanche, la déficience motrice distale progresse peu dans les deux groupes.

2.5.3.2. Phase tardive. L'essai comparatif versus placebo de Taub et al. souligne l'efficacité de la technique en phase chronique [105]. Ainsi, la qualité et la fréquence d'utilisation du membre parétique dans 30 activités de la vie quotidienne sont rapidement et nettement améliorées après thérapie de contrainte (MAL). En revanche, l'évaluation des aptitudes de préhension au Wolf Motor Function Test ne révèle qu'un résultat modeste limité à la célérité d'exécution des tâches proposées.

Le premier ECR comparant thérapie de contrainte et traitement neurodéveloppemental porte sur 66 sujets. Il n'y a pas de supériorité du traitement expérimental sur le plan de la déficience motrice et de la fonction mais là encore, la thérapie de contrainte améliore l'usage du membre parétique en situation écologique [109].

Dans deux ECR (contrainte versus neurodéveloppemental), des données objectives sont fournies par l'analyse cinématique du mouvement lors d'une tâche de saisie. Les résultats concordent en faveur de la thérapie de contrainte dans le sens d'une meilleure planification (temps de réaction) et d'un meilleur contrôle spatiotemporel du mouvement (segmentation) mais ne montrent pas d'évolution du pic de vitesse maximale (corrélé à la déficience motrice) [62,118].

La rTMS pourrait avoir un intérêt dans l'optimisation de stratégies neuroréhabilitatrices. Elle a été proposée en

association à la thérapie de contrainte dans un ECR portant sur 19 sujets hémiparétiques chroniques. Toutefois, cette stimulation ipsilésionnelle appliquée durant dix jours consécutifs (20 Hz, 90 % du seuil moteur) n'a pas apporté de bénéfice fonctionnel supplémentaire [68]. La fréquence choisie par les auteurs était particulièrement élevée (il n'y avait pas de données sur la localisation corticale ou non des lésions) sans effets adverses rapportés sur un suivi de six mois. Au cours d'une stimulation ipsilésionnelle à 20 Hz (110 % du seuil moteur), d'autres auteurs rapportent des anomalies électromyographiques suggérant un risque non négligeable de crise convulsive [64].

2.5.3.3. Thérapie de contrainte : discussion. C'est seulement dans l'usage en situation écologique que la thérapie de contrainte apparaît franchement supérieure à d'autres approches. Mais l'outil utilisé (MAL) repose sur une appréciation subjective (par le patient ou un tiers aidant) et rétrospective. Une mesure instrumentalisée ambulatoire de l'activité est nécessaire pour valider les résultats du MAL [22,108].

2.5.4. Réalité virtuelle

La réalité virtuelle offre un feedback sensoriel majeur, avec immersion du sujet dans un environnement virtuel qui lui fait voir son propre corps en mouvement. Des progrès technologiques sont attendus pour réduire la cinétose liée au décalage temporel de l'information visuelle par rapport aux mouvements que le patient effectue en immersion totale. La difficulté des exercices de préhension est modulable selon la performance, la motivation du sujet plus facile à obtenir grâce à l'aspect ludique de la tâche [72]. Un entraînement en environnement virtuel bidimensionnel (une heure par jour, quatre semaines) améliore les aptitudes de préhension de cinq hémiparétiques chroniques comparativement à cinq sujets témoins non entraînés [49]. Ces exercices sont accompagnés d'un feedback cinématique sur la performance et le résultat de chaque essai d'atteinte de la cible. Les auteurs décrivent une focalisation ipsilésionnelle de l'activité corticale sensorimotrice chez ces cinq sujets après traitement.

2.5.5. Thérapie robot-assistée

2.5.5.1. Robot unimanuel

L'orthèse robotisée apparaît comme un support sensorimoteur idéal dans le sens où elle résout la question du coût humain de la rééducation. La thérapie robot-assistée offre l'avantage de plusieurs modalités de facilitation du mouvement volontaire selon l'état de la commande motrice : travail passif, actif aidé, actif, contre une résistance ajustée à chaque session, uni- ou bimanuel. Le renforcement du feedback sensoriel est permis par l'usage d'un périphérique (pouvant aller d'une représentation grossière de la cible sur écran à l'immersion dans un environnement virtuel interactif) où le sujet peut visualiser la trajectoire qu'il décrit. En mode actif aidé, l'apprentissage se fait « sans erreur » puisque le robot complète à chaque essai le mouvement volontaire.

2.5.5.1.1. Phase précoce. Le robot NeReBot permet la répétition de mouvements élémentaires de l'épaule et du coude

Tableau 3a

Techniques mixtes en condition clinique : revue des ECR. Le groupe expérimental bénéficie d'un volume horaire de rééducation supérieur au groupe témoin.

Année, auteur, référence	Délai post-ictus moyen (jours)	Défiance motrice au membre supérieur	Durée du traitement (semaines)	Groupe témoin : rééducation	Groupe expérimental				
					Rééducation	Volume horaire supplémentaire	Gains moteurs	Gains fonctionnels	Rétention des gains fonctionnels
Rodgers et al., 2003 [88]	10	Modéré-sévère	6	Rééducation classique	Rééducation classique	+ 5	Non	Non	Non (6 mois)
Higgins et al., 2006 [46]	365	Modéré	6	Membre inférieur	Fonctionnel	+ 9	Non	Non	–
Feys et al., 1998, 2004 [28,29]	30	Modéré-sévère	6	Rééducation classique	Sensorimoteur	+ 15	Oui	Non	Oui* (5 ans)
Platz et al., 2005 [84]	40	Sévère	4	Rééducation classique	ArmBASIS ou NDT	+ 15	Non	Non	–
Winstein et al., 2004 [115]	15	Modéré-sévère	5	Rééducation classique	Fonctionnel Ou Sensorimoteur	+ 20	Oui*	Non	Non (9 mois)
Blennerhassett et Dite, 2004 [4]	40	Modéré	4	Membre inférieur	Fonctionnel	+ 20	Non	Oui*	Oui* (6 mois)
Masiero et al., 2007 [69]	7	Sévère	5	NDT	Robot unimanuel NeReBot	+ 20	Oui*	–	–
Kwakkel et al., 1999 [56]	14	Sévère	20	Membre inférieur	Fonctionnel	+ 50	–	Oui*	–
Pang et al., 2006 [83]	365	Modéré-sévère	19	Membre inférieur	Rééducation classique	+ 57	Oui*	Oui*	–
Wolf et al., 2006 [117]	180	Modéré	2	Placebo	Thérapie de contrainte	+ 60	Non	Oui*	Oui* (2 ans)
Taub et al., 2006 [105]	1460	Modéré	2	Placebo	Thérapie de contrainte	+ 60	–	Oui	Oui (2 ans)

NDT : thérapie neurodéveloppementale ; gains moteurs et fonctionnels : oui = « statistiquement » significativement supérieurs au groupe témoin ; oui* = la différence entre les deux groupes est égale ou supérieure à la différence minimale « cliniquement » significative pour chaque test moteur ou fonctionnel utilisé (en règle 10 % du score total) ; non = pas de supériorité statistique. Note : il s'agit ici des gains fonctionnels en situation de test, ce qui exclut le score Motor Activity Log.

Tableau 3b

Techniques mixtes en condition clinique : revue des ECR. Le volume horaire total de rééducation est identique dans les deux groupes.

Auteur, année, référence	Délai post-ictus moyen (jours)	Défiance motrice au membre supérieur	Durée du traitement (semaines)	Groupe témoin : rééducation	Groupe expérimental				
					Rééducation	Volume horaire total	Gains moteurs	Gains fonctionnels	Rétention des gains fonctionnels
Luft et al., 2004 [65]	900	Sévère	6	NDT	Robot bimanuel BATRAC	= 6	Non	Oui*	–
Cauraugh et Sangbum, 2002 [14]	365	Modéré	2	EMG-stim distale	EMG-stim distale + mouvements bimanuels distaux	= 6	–	Oui*	–
Hesse et al., 2005 [45]	42	Sévère	6	EMG-stim distale	Robot bimanuel Bi Manu track	= 10	Oui*	–	–
Page et al., 2008 [82]	365	Modéré	10	NDT	Thérapie de contrainte	= 15	Non	Oui*	–
Page et al., 2005 [81]	10	Modéré	10	Rééducation classique	Thérapie de contrainte	= 15	Oui*	Oui*	–
Stein et al., 2004 [95]	365	Modéré	6	Robot unimanuel InMotion2	Robot unimanuel InMotion2 mode actif aidé	= 18	Non	Non	–
Lum et al., 2002 [67]	900	Sévère	8	NDT	Robot bimanuel MIME	= 24	Oui	–	–
Wu et al., 2007 [118]	365	Modéré	3	NDT	Thérapie de contrainte	= 30	Oui	–	–
Boake et al., 2007 [5]	15	Modéré	2	Rééducation classique	Thérapie de contrainte	= 30	Non	Non	–
Myint et al., 2008 [77]	112	Modéré	2	NDT	Thérapie de contrainte	= 40	–	Oui*	Oui* (3 mois)
Van der Lee et al., 1999 [109]	1095	Modéré	2	NDT	Thérapie de contrainte	= 60	Non	Oui	Oui (1 an)

NDT : thérapie neurodéveloppementale ; gains moteurs et fonctionnels : oui = « statistiquement » significativement supérieurs au groupe témoin ; oui* = la différence entre les deux groupes est égale ou supérieure à la différence minimale « cliniquement » significative pour chaque test moteur ou fonctionnel utilisé (en règle 10 % du score total) ; non = pas de supériorité statistique. Note : il s'agit ici des gains fonctionnels en situation de test, ce qui exclut le score Motor Activity Log.

dans les trois dimensions de l'espace en supprimant l'effet de la gravité. L'avant-bras est fixé sur un support rigide horizontal lui-même suspendu par des câbles. Le patient mobilise activement son bras vers divers points prédéfinis selon ses aptitudes au début de chaque séance [69]. Cet entraînement est proposé dès le septième jour post-ictus (35 patients sévèrement déficitaires) [69]. Le groupe expérimental reçoit 20 heures de thérapie robot-assistée en sus d'une rééducation classique. Cette intensification très précoce aboutit à une meilleure motricité volontaire proximale (Fugl-Meyer) comparativement au groupe témoin. Le bénéfice est maintenu à huit mois de suivi. L'évolution des capacités fonctionnelles de préhension n'a pas été précisément étudiée.

2.5.5.1.2. Phase tardive. Deux études successives ont exploré l'intérêt d'un travail contre résistance versus actif aidé sur support robotique uni manuel InMotion2 pour des cas de déficit moteur modéré [26,95]. Les premiers résultats montrent qu'un travail de la phase de transport contre résistance améliore les mouvements entraînés et que cet effet se généralise à la motricité du poignet. Cette extension à la motricité distale n'est pas observée pour le groupe travaillant en mode actif aidé [26]. Avec un nombre plus important de sujets il n'apparaît pas, dans la seconde étude, de différence entre les deux groupes [95]. Les gains moteurs observés après 18 heures de thérapie ne sont pas cliniquement significatifs et ne se généralisent pas à la motricité distale. Cette spécificité du réapprentissage est concordante avec d'autres travaux en phase précoce et chronique dont ceux de Volpe et al. en 2000 [20,95,111].

2.5.5.2. Robot bimanuel

La thérapie robot-assistée permet d'apprécier l'effet de la répétition intensive du mouvement bimanuel dans une approche sensorimotrice.

2.5.5.2.1. Phase précoce. Mouvements bimanuels distaux [45]. Les mouvements assistés par robotique sont des extensions-flexions et des pronosupinations du poignet. Leur répétition améliore la motricité volontaire du membre supérieur de patients sévèrement déficitaires. Le traitement expérimental consiste en une séance quotidienne de 20 minutes, cinq jours sur sept pendant six semaines [45]. Le robot utilisé « Bi-Manu-Track » autorise le réglage de la vitesse, de l'amplitude et de la résistance au mouvement en fonction des aptitudes du patient. Il permet aussi un grand nombre de répétition du geste (40/minutes). Le traitement témoin par EMG-stim distale ne comprend pas de mouvements bimanuels, il représente un volume horaire de travail identique mais d'intensité plus faible (une extension électro-induite par minute). Les deux groupes reçoivent par ailleurs sept heures de thérapie neurodéveloppementale. Notons que le score moteur proximal du membre supérieur à l'échelle Fugl-Meyer est également amélioré par les deux interventions, suggérant une généralisation non spécifique au mode uni- ou bimanuel.

2.5.5.2.2. Phase tardive. Mouvements bimanuels proximaux [65,67]. Le robot *mirror image movement enabler* (MIME) autorise la répétition de mouvements bimanuels en phase lors de déficit moteur sévère, avec un résultat supérieur à la thérapie neurodéveloppementale [67]. Le gain reste limité à

la motricité proximale entraînée et s'avère cliniquement non significatif (score Fugl-Meyer) malgré 24 heures de traitement réparties sur deux mois.

Le *bilateral arm training with rhythmic auditory cueing* (BATRAC) est un support proche du robot MIME mais qui permet en plus d'alterner mouvements en phase et anti-phase selon un rythme guidé par feedback auditif [65]. Le réapprentissage est proposé 20 minutes par jour, trois jours par semaine durant six semaines, pour des sujets sévèrement déficitaires. Ces six heures de thérapie robot-assistée apportent des gains moteurs aussi minimes qu'un même volume horaire de thérapie neurodéveloppementale. Le gain fonctionnel sur la dextérité manuelle est limité à la célérité d'exécution de tâches de préhension déjà réalisées par le patient avant traitement. Autrement dit, l'apprentissage de type BATRAC reste spécifique à la motricité entraînée.

2.5.6. Synthèse

Les **Tableaux 3a et 3b** exposent l'ensemble des ECR revus dans ce chapitre.

Pour un volume horaire supérieur (**Tableau 3a**), nous avons vu que 25 heures de rééducation font mieux que les dix heures basiques en phase précoce (confère paragraphe 1). Faut-il penser que la thérapie robot-assistée proximale peut réduire le temps de présence du thérapeute durant ces heures et incidemment la durée d'hospitalisation ? Les résultats obtenus avec le robot NeReBot suggèrent que oui. Toutefois, il faut s'interroger sur l'intérêt fonctionnel d'un renforcement intensif de la musculature proximale en phase précoce (représentation corticale du membre supérieur). En phase tardive, la thérapie robot-assistée proximale n'apporte pas de gain moteur cliniquement pertinent aux sujets sévèrement déficitaires. Et cela que les mouvements soient réalisés en mode uni-, bimanuel, actifs aidé ou contre résistance (InMotion2, MIME, BATRAC).

Pour un volume horaire égal (**Tableau 3b**), des gains fonctionnels cliniquement significatifs sont obtenus lorsque la motricité distale est sollicitée spécifiquement et de façon intensive. Un déficit moteur sévère oriente vers un réapprentissage bimanuel distal, électro- ou robot-assisté. En cas de déficit modéré, la thérapie de contrainte peut être considérée supérieure aux techniques neurodéveloppementales mais non à la rééducation classique. Dans tous les cas, la thérapie neurodéveloppementale s'avère inférieure aux techniques expérimentales.

Sur un plan méthodologique, le score moteur Fugl-Meyer (membre supérieur) est le critère de jugement le plus utilisé. Ce score peut être subdivisé en sous-scores proximal et distal. Ces deux parties sont trop rarement séparées dans les ECR alors qu'il existe un lien clair entre commande volontaire distale et fonction [41].

2.6. Conclusion

Dans le **Tableau 4**, nous proposons une stratégie thérapeutique basée sur la sévérité et l'ancienneté du déficit moteur.

L'approche neurodéveloppementale fait référence à un cadre conceptuel en partie dépassé par les nouvelles données issues

Tableau 4
Stratégie thérapeutique selon le stade et la sévérité de l'hémiplégie.

	Déficit moteur modéré	Déficit moteur sévère
Phase précoce (< 6 mois)	Entraînement fonctionnel (25 h) dont EMG-stim distal + mouvements bimanuels distaux (6 h)	Robot bimanuel distal (10 h) ou EMG-stim distal + mouvements bimanuels distaux (20 h) Puis si possible : entraînement fonctionnel (15 h)
Phase chronique (> 6 mois)	Thérapie de contrainte (30 h) ou entraînement fonctionnel (30 h) (en environnement virtuel ou à défaut avec feedback verbal sur la performance) + Imagerie mentale	Si critères neurophysiologiques favorables ^a : Entraînement classique (50 h) avec contrainte du tronc dont EMG-stim distal + mouvements bi manuels distaux (20 h)

^a Voir paragraphe « Étude de l'excitabilité corticospinale ».

des neurosciences. En effet, les techniques de facilitation et d'inhibition musculaire accompagnent la plasticité cérébrale postlésionnelle spontanée plus qu'elles ne la dirigent, dans l'espoir de voir émerger finalement une motricité distale. Cette revue montre qu'il existe de nombreux moyens de modifier la plasticité postlésionnelle afin d'améliorer rapidement, et en priorité, la motricité distale du membre supérieur.

Dans ce sens, nous retiendrons essentiellement quatre points :

- le bénéfice fonctionnel objectif de 25 heures de réapprentissage moteur en phase précoce post-ictus (de type fonctionnel en cas de déficience motrice modérée, de type classique en cas de déficience motrice sévère) ;
- l'efficacité des techniques qui privilégient la motricité distale (EMG-stim, thérapie robot-assistée, mouvements bimanuels) quel que soit le délai post-ictus (en l'absence de critère pronostique neurophysiologique validé) ;
- l'amélioration de la participation aux activités de vie quotidienne après thérapie de contrainte en cas de déficit modéré chronique ;
- l'émergence de la neuromodulation centrale en complément du réapprentissage moteur.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the support of the SKILLS Integrated Project funded by the European Commission (IST-FP6 #035005 www.skills-ip.eu). Lydia Oujamaa is now at Clinique de médecine physique et réadaptation CHU Grenoble, 38043 Grenoble cedex 9, France.

References

- [1] Alon G, Levitt AF, McCarthy PA. Functional electrical stimulation enhancement of upper extremity functional recovery during stroke rehabilitation: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 2007;21:207–15.
- [2] Altschuler EL, Wisdom S, Stone L, Foster C, Galasko D. Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet* 1999;353:2035–6.
- [3] Asanuma H, Keller A. Neurobiological basis of motor relearning and memory. *Conc Neurosci* 1991;2:1–30.
- [4] Blennerhassett J, Dite W. Additional task-related practice improves mobility and upper limb function early after stroke: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother* 2004;50:219–24.
- [5] Boake C, Noser EA, Ro T, Baraniuk S, Gaber M, Johnson R, et al. Constraint-induced movement therapy during early stroke rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair* 2007;21:14–24.
- [6] Bolton D, Cauraugh JH, Hausenblas HA. Electromyogram-triggered neuromuscular stimulation and stroke motor recovery of arm/hand functions: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2004;223:121–7.
- [7] Braun SM, Beurskens AJ, Borm PJ, Schack T, Wade DT. The effects of mental practice in stroke rehabilitation: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:842–52.
- [8] Brogardh C, Sjolund BH. Constraint-induced movement therapy in patients with stroke: a pilot study on effects of small group training and of extended mitt use. *Clin Rehab* 2006;20:218–27.
- [9] Brown J, Lutsep H, Weinand M, Cramer S. Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* 2006;58:464–73.
- [10] Cardoso de Oliveira S. The neuronal basis of bimanual coordination: recent neurophysiological evidence and functional models. *Acta Psychologica* 2002;110:139–59.
- [11] Carr JH, Shepherd RB. *Stroke rehabilitation: guidelines for exercises and training to optimize motor skill*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2002.
- [12] 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. *Exp Brain Res* 2007;180:113–22.
- [13] Cauraugh JH, Sang Bum K. Chronic stroke motor recovery: duration of active neuromuscular stimulation. *J Neurol Sci* 2003;215:13–9.
- [14] Cauraugh JH, Sangbum K. Two coupled motor recovery protocols are better than one: electromyogram-triggered neuromuscular stimulation and bilateral movements. *Stroke* 2002;33:1589–94.
- [15] Cauraugh JH, Sangbum K, Duley A. Coupled bilateral movements and active neuromuscular stimulation: intralimb transfer evidence during bimanual aiming. *Neurosci Lett* 2005;382:39–44.
- [16] Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Wolk R, Cohen LG. Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1369–76.
- [17] Chen J, Liang C, Shaw F. Facilitation of sensory and motor recovery by thermal intervention for hemiplegic upper limb in acute stroke patients. *Stroke* 2005;36:2665–9.
- [18] Church C, Price C, Pandyan AD, Huntley S, Curless R, Rodgers H. Randomized controlled trial to evaluate the effect of surface neuromuscular electrical stimulation to the shoulder after acute stroke. *Stroke* 2006;37:2995–3001.
- [19] Cirstea MC, Levin ML. Improvement of arm movement patterns and endpoint control depends on type of feedback during practice in stroke survivors. *Neurorehabil Neural Repair* 2007;21:398–411.
- [20] Daly JJ, Hogan N, Perepezko EM, Krebs HI, Rogers JM, Goyal KS, et al. Response to upper-limb robotics and functional neuromuscular stimulation following stroke. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:723–36.
- [21] De Kroon JR, Ijzerman MJ, Chae J. Relation between stimulation characteristics and clinical outcome in studies using electrical stimula-

- tion to improve motor control of the upper extremity in stroke. *J Rehabil Med* 2005;37:65-74.
- [22] De Niet M, Bussmann J, Ribbers G, Stam H. The stroke upper-limb activity monitor: its sensitivity to measure hemiplegic upper-limb activity during daily life. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1121-6.
- [23] Delvaux VAG, Gerard P, De Pasqua V, Pennisi G, de Noordhout AM. Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1217-25.
- [24] Desrosiers J, Bourbonnais D, Corriveau H, Gosselin S, Bravo G. Effectiveness of unilateral and symmetrical bilateral task training for arm during the subacute phase after stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehab* 2005;19:581-93.
- [25] Dijkerman H, Letswaart M, Johnston M, MacWalter RS. Does motor imagery training improve hand function in chronic stroke patients? A pilot study. *Clin Rehab* 2003;18:538-49.
- [26] Fasoli SE, Krebs HI, Stein J, Frontera W, Hogan N. Effects of robotic therapy on motor impairment and recovery in chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:477-82.
- [27] Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002;33:1610-7.
- [28] Feys H, De Weerd W, Selz B. Effect of a therapeutic intervention for hemiplegic upper limb in the acute phase after stroke. *Stroke* 1998;29:785-92.
- [29] Feys H, De Weerd W, Werbeke G, Steck G, Capiou C, Kiekens C, et al. Early and repetitive stimulation of the arm can substantially improve the long-term outcome after stroke: a 5-year follow up study of a randomized trial. *Stroke* 2004;35:924-9.
- [30] Floel A, Nagorsen U, Werhahn K, Ravindran S. Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;56:206-12.
- [31] Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJL, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 2006;37:2115-22.
- [32] Fritz S, Chiu Y, Malcolm M, Patterson T, Light K. Feasibility of electromyography-triggered neuromuscular stimulation as an adjunct to constraint-induced movement therapy. *Phys Ther* 2005;85:428-42.
- [33] Gabr U, Levine P, Page SJ. Home-based electromyography-triggered stimulation in chronic stroke. *Clin Rehab* 2005;19:737-45.
- [34] Gauthier LV, Taub E, Perkins C, Ortmann M, Mark VW, Uswatte G. Remodeling the brain. Plastic changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke* 2008;39:1520-5.
- [35] Gritsenko V, Prochazka A. A functional electric stimulation-assisted exercise therapy system for hemiplegic hand function. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:881-5.
- [36] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406:147-50.
- [37] Hamzei F, Liepert J, Dettmers C, Weiller C, Rijntjes M. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS. *Neuroimage* 2006;31:710-20.
- [38] Hara Y. Neurorehabilitation with new functional electrical stimulation for hemiparetic upper extremity in stroke patients. *J Nippon Med Sch* 2008;75:4-14.
- [39] Hara Y, Ogawa S, Muraoka Y. Hybrid power-assisted functional electrical stimulation to improve hemiparetic upper-extremity function. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:977-85.
- [40] Hara Y, Ogawa S, Tsujiuchi K, Muraoka Y. A home-based rehabilitation program for the hemiplegic upper extremity by power-assisted functional electrical stimulation. *Disabil Rehabil* 2007;11:1-9.
- [41] Harris JE, Eng JJ. Paretic upper-limb strength best explains arm activity in people with stroke. *Phys Ther* 2007;87:88-97.
- [42] Harris-Love M, Mc Combe S, Whittal J. Exploiting interlimb coupling to improve paretic arm reaching performance in people with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:2131-7.
- [43] Hemmen B, Seelen HA. Effects of movement imagery and electromyography-triggered feedback on arm hand function in stroke patients in the subacute phase. *Clin Rehab* 2007;21:587-94.
- [44] Hendricks H, Zwarts M, Plat E, van Limbeek J. Systematic review for the early prediction of motor and functional outcome after stroke by using motor-evoked potentials. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:2002.
- [45] Hesse S, Werner C, Pohl M. Computerized arm training improves the motor control of the severely affected arm after stroke: a single-blinded randomized trial in two centers. *Stroke* 2005;36:1960-6.
- [46] Higgins J, Salbach NM, Wood-Dauphinee S, Richards CL, Côté R, Mayo NE. The effect of task-oriented intervention on arm function in people with stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehab* 2006;20:296-310.
- [47] Hsieh RL, Wang LY, Lee WC. Additional therapeutic effects of electroacupuncture in conjunction with conventional rehabilitation for patients with first-ever ischemic stroke. *J Rehabil Med* 2007;39:205-11.
- [48] Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005;128:490-9.
- [49] Jang SH, You SH, Hallett M, Cho YW, Park CM, Cho SH. Cortical reorganization and associated functional motor recovery after virtual reality in patients with chronic stroke: an experimenter-blind preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:2218-23.
- [50] Jeannerod M, Frak V. Mental imaging of motor activity in humans. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9:735-9.
- [51] Kim YH, You SH, Ko MH. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 2006;37:1471-6.
- [52] Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey LL, Lojovich JM, Carey JR. Electrical stimulation driving functional improvements and cortical changes in subjects with stroke. *Exp Brain Res* 2003;154:1106-432.
- [53] Krakauer JW. Arm function after stroke: from physiology to recovery. *Seminars in neurology* 2005;25:384-95.
- [54] Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-19.
- [55] Kwakkel G, Kollen BJ, Van Der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003;34:2181-6.
- [56] Kwakkel G, Wagenaar R, Twisk J, Lankhorst G, Koetsier J. Intensity of leg and arm training after primary middle cerebral artery stroke: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:191-6.
- [57] Levy CE, Giuffrida C, Richards L, Wu S, Davis S, Nadeau SE. Botulinum toxin A, evidenced-based exercise therapy, and constraint-induced movement therapy for upper-limb hemiparesis attributable to stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:696-706.
- [58] Levy R, Ruland S, Weinand M, Lowry D, Dafer R. Cortical stimulation for rehabilitation of patients with hemiparetic stroke: a multicenter feasibility study of safety and efficacy. *J Neurosurg* 2008;108:707-14.
- [59] Lewis G, Byblow W. Neurophysiological and behavioural adaptations to bilateral training intervention in individuals following stroke. *Clin Rehab* 2004;18:48-59.
- [60] Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR. Treatment induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000;31:1210-6.
- [61] Liepert J, Zittel S, Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralateral motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:461-5.
- [62] Lin KC, Wu CY, Wei TH, Lee CY, Liu JS. Effects of modified constraint-induced movement therapy on reach-to-grasp movements and functional performance after chronic stroke: a randomized controlled study. *Clin Rehab* 2007;21:1075-86.
- [63] Lindberg PG, Skejo PH, Rounis E, Nagy Z, Schmitz C, Wernegren H, et al. Wallerian degeneration of corticofugal tracts in chronic stroke: a pilot study relating diffusion tensor imaging, transcranial magnetic stimulation, and hand function. *Neurorehabil Neural Repair* 2007;21:551-60.

- [64] Lomarev MP, Kim DY, Richardson SP, Voller B, Hallett M. Safety study of high-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2072–5.
- [65] Luft A, Mc Combe S, Whittall J. Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;290:1853–61.
- [66] Luke C, Dodd K, Brock K. Outcomes of the Bobath concept on upper limb recovery following stroke. *Clin Rehab* 2004;18:888–98.
- [67] Lum PS, Burgar CG, Shor PC, Majmundar M, Van der Loos M. Robot-assisted movement training compared with conventional therapy techniques for rehabilitation of upper-limb motor function after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:952–9.
- [68] Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Gonzalez Rothi LJ, Wu S, Reid K, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:707–15.
- [69] Masiero S, Celia A, Rosati G, Armani M. Robotic-assisted rehabilitation of the upper limb after acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:142–9.
- [70] McCombe Waller S, Whittall J. Hand dominance and side of stroke affect rehabilitation in chronic stroke. *Clin Rehab* 2005;19:544–51.
- [71] Meige H. Les amnésies motrices fonctionnelles. *Rev Neurol* 1905;13:183–4.
- [72] Merians AS, Poizner H, Boian R, Burdea G, Adamovich S. Sensorimotor training in a virtual reality environment: does it improve functional recovery poststroke? *Neurorehabil Neural Repair* 2006;20:252–67.
- [73] Michaelsen S, Dannenbaum R, Levin M. Task-specific training with trunk restraint on arm recovery in stroke. *Stroke* 2006;37:186–92.
- [74] Michaelsen S, Luta A, Roby-Brami A, Levin M. Effect of trunk restraint on the recovery of reaching movements in hemiparetic patients. *Stroke* 2001;32:1875–83.
- [75] Mudie MH, Matayas TA. Responses of the densely hemiplegic upper extremity to bilateral training. *Neurorehabil Neural Repair* 2001;15:129–40.
- [76] Muellbacher W, Richards C, Ziemann U, Wittenberg G, Wetz D, Boroojerdi B, et al. Improving hand function in chronic stroke. *Arch Neurol* 2002;59:1278–82.
- [77] Myint JM, Yuen GF, Yu TK, Kng CP, Wong AM, Chow KK, et al. A study of constraint-induced movement therapy in subacute stroke patients in Hong Kong. *Clin Rehab* 2008;22:112–24.
- [78] Nudo RJ, Wise BM, Sifuentes F. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996;272:1791–4.
- [79] Paci M. Physiotherapy based on the Bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: a review of effectiveness studies. *J Rehabil Med* 2003;35:2–7.
- [80] Page SJ, Levine P, Leonard A. Mental practice in chronic stroke. Results of a randomized, placebo-controlled trial. *Stroke* 2007;38:1293–7.
- [81] Page SJ, Levine P, Leonard A. Modified constraint induced therapy in acute stroke: a randomized controlled pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 2005;19:27–32.
- [82] Page SJ, Levine P, Leonard A, Szaflarski JP, Kissela BM. Modified constraint-induced therapy in chronic stroke: results of a single-blinded randomized controlled trial. *Phys Ther* 2008;88:333–40.
- [83] Pang MY, Harris JE, Eng JJ. A community-based upper-extremity group exercise program improves motor function and performance of functional activities in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1–9.
- [84] Platz T, Eickhof C, van Kaick S, Engel U, Pinkowski C, Kalok S, et al. Impairment-oriented training or Bobath therapy for severe arm paresis after stroke: a single-blind, multicenter randomized controlled trial. *Clin Rehab* 2005;19:714–24.
- [85] Ploughman M, Corbett D. Can forced-use therapy be clinically applied after stroke? An exploratory randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1417–23.
- [86] Renner C, Woldag H, Atanasova R, Hummelsheim H. Change of facilitation during voluntary bilateral hand activation after stroke. *J Neurol Sci* 2005;239:25–30.
- [87] Ring H, Rosenthal N. Controlled study of neuroprosthetic functional electrical stimulation in sub-acute post-stroke rehabilitation. *J Rehabil Med* 2005;37:32–6.
- [88] Rodgers H, Mackintosh J, Price C, Wood R, McNamee P, Fearon T, et al. Does an early increased-intensity interdisciplinary upper limb therapy programme following acute stroke improve outcome? *Clin Rehab* 2003;17:579–89.
- [89] Rose DK, Winstein CJ. The coordination of bimanual rapid aiming movements following stroke. *Clin Rehab* 2005;19:452–62.
- [90] Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation. Diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007;68:484–8.
- [91] Sathian K, Greenspan AI, Wolf SL. Doing it with mirrors: a case study of a novel approach to neurorehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair* 2000;14:73–6.
- [92] Schuhfried O, Kollmann C, Paternostro-Sluga T. Excitability of chronic hemiparetic muscles: determination of chronaxie values and strength-duration curves and its implication in functional electrical stimulation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2005;13:105–9.
- [93] Sharma N, Pomeroy VM, Baron JC. Motor imagery. A backdoor to the motor system after stroke? *Stroke* 2006;37:1941–52.
- [94] Shelton FN, Reding MJ. Effect of lesion location on upper limb motor recovery after stroke. *Stroke* 2001;32:107–12.
- [95] Stein J, Krebs HI, Frontera WR, Hogan N. Comparison of two techniques of Robot-assisted upper-limb exercise training after stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:720–8.
- [96] Sterr A, Szameitat A, Shen S, Freivoel S. Application of the CIT concept in the clinical environment: hurdles, practicalities and clinical benefits. *Cogn Behav Neurol* 2006;19:48–54.
- [97] Stewart K, Cauraugh J, Summers J. Bilateral movement training and stroke rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2006;244:89–95.
- [98] Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 2007;130:170–80.
- [99] Stinear JW, Byblow WD. Rhythmic bilateral movement training modulates corticomotor excitability and enhances upper limb motricity poststroke: a pilot study. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:124–31.
- [100] Szaflarski JP, Page SJ, Kissela BM, Lee JH, Levine P, Strakowski SM. Cortical reorganization following modified constraint-induced movement therapy: a study of 4 patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1052–8.
- [101] Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005;36:2681–6.
- [102] Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1260–5.
- [103] Taub E. Somatosensory deafferentation research with monkey: implications for rehabilitation medicine. In: Williams, Wilkins, editors. *Behavioral psychology in rehabilitation medicine: clinical applications*. Baltimore: L.P. Ince; 1980. p. 371–401.
- [104] Taub E, Lum P, Hardin P, Mark V, Uswatte G. AutoCITE automated delivery of CI therapy with reduced efforts by therapists. *Stroke* 2005;36:1301–4.
- [105] Taub E, Uswatte G, Kay King D. A placebo-controlled trial of constraint-induced movement therapy for upper extremity after stroke. *Stroke* 2006;37:1045–9.
- [106] Tijs E, Matayas TA. Bilateral training does not facilitate performance of copying tasks in post-stroke hemiplegia. *Neurorehabil Neural Repair* 2006;20:473–83.
- [107] Uswatte G, Giuliani C, Winstein C, Zerinque A, Hobbs L, Wolf SL. Validity of accelerometry for monitoring real-world arm activity in patients with subacute stroke: evidence from the extremity constraint-induced therapy evaluation trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1340–5.
- [108] Van Der Lee JH, Beckerman H, Knol DL, de Vet HC, Bouter LM. Clinimetric properties of the motor activity log for the assessment of arm use in hemiparetic patients. *Stroke* 2004;35:1410–4.

- [109] Van Der Lee JH, Wagenaar RC, Lankhorst GJ. Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single-blind randomized clinical trial. *Stroke* 1999;30:2369-75.
- [110] Van Dijk H, Jannink M, Hermens H. Effect of augmented feedback on motor function of the affected upper extremity in rehabilitation patients: a systematic review of randomized controlled trials. *J Rehabil Med* 2005;37:202-11.
- [111] Volpe BT, Krebs HI, Edelstein O. A novel approach to stroke rehabilitation: robot-aided sensorimotor stimulation. *Neurology* 2000;23:1938-44.
- [112] Wayne P, Krebs D, Macklin E, Schnyer R, Stason W. Acupuncture for upper extremity rehabilitation in chronic stroke: a randomized sham-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;86:2248-55.
- [113] Wenzelburger R, Kopper F, Frenzel A. Hand coordination following capsular stroke. *Brain* 2005;128:64-74.
- [114] Werring DJ, Toosy AT, Clark CA, Parker GJ, Barker GJ, Miller DH, et al. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:269-72.
- [115] Winstein C, Rose D, Tan S, Lewthwaite R, Chui H, Azen S. A randomized controlled comparison of upper-extremity rehabilitation strategies in acute stroke: a pilot study of immediate and long-term outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:620-8.
- [116] Wolf SL, Winstein C, Miller JP, Thompson PA, Taub E, Uswatte G, et al. Retention of upper limb function in stroke survivors who have received constraint-induced movement therapy: the EXCITE randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:33-40.
- [117] 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. *JAMA* 2006;296:2095-104.
- [118] Wu C, Chen C, Tang S, Lin KYH. Kinematic and clinical analyses of upper-extremity movements after constraint-induced movement therapy in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:964-70.
- [119] Wu C, Seo H, Cohen L. Influence of electric somatosensory stimulation on paretic hand function in chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:351-7.
- [120] Yavuzer G, Selles R, Sezer N, Sütbeyaz S, Bussmann JB, Köseoglu F, et al. Mirro therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:393-8.
- [121] Yelnik A. Evolution of the concepts concerning rehabilitation treatment for hemiplegic patients. *Ann Med Phys Rehab* 2005;48:270-7.
- [122] Yen JG, Wang RY, Chen HH, Hong CT. Effectiveness of modified constraint-induced movement therapy on upper limb function in stroke subjects. *Acta Neurol Taiwan* 2005;14:16-20.