

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/271212470>

NEUROPLASTICITÀ E MOTOR LEARNING: NUOVE STRATEGIE NELLA RIABILITAZIONE DELL'ARTO SUPERIORE NEL PAZIENTE CON ICTUS CEREBRALE.

Article in *Scienza Riabilitativa* · January 2011

CITATIONS

2

READS

4,762

3 authors:



Sofia Straudi

Arcispedale Sant'Anna

66 PUBLICATIONS 404 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Maria Grazia Benedetti

Istituto Ortopedico Rizzoli

239 PUBLICATIONS 5,331 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Paolo Bonato

Harvard Medical School

284 PUBLICATIONS 9,321 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Slips and Falls in occupational medicine [View project](#)



Motor Learning, adaptations, and the neurophysiology of locomotion [View project](#)

NEUROPLASTICITÀ E MOTOR LEARNING: NUOVE STRATEGIE NELLA RIABILITAZIONE DELL'ARTO SUPERIORE NEL PAZIENTE CON ICTUS CEREBRALE

Neuroplasticity and motor learning: novel approaches to upper extremity stroke rehabilitation

Sofia Straudi, MD¹, Maria Grazia Benedetti, MD², Paolo Bonato, PhD³

¹ U.O. di Medicina Riabilitativa, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara, Italia

² Laboratorio di Analisi del Movimento, Istituto Ortopedico Rizzoli, Università di Bologna, Italia

³ Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

ABSTRACT

Il recupero funzionale dell'arto superiore dopo un ictus cerebrale è una delle maggiori criticità in ambito riabilitativo. Nel corso degli ultimi anni, la riabilitazione si sta perfezionando grazie all'acquisizione di nuove conoscenze sulla neuroplasticità e sulle relazioni tra l'attività cerebrale e l'apprendimento motorio. L'esercizio terapeutico, con le caratteristiche d'intensa ripetitività, rilevanza funzionale e con l'utilizzo di feedback durante il movimento, è uno dei fattori più rilevanti nel determinare la plasticità corticale perché in grado di aumentare gli input somato - sensoriali provenienti dall'arto superiore colpito. La constraint-induced movement therapy (CIMT), la terapia robotica e la realtà virtuale rappresentano strategie emergenti con alte potenzialità di ottenere risultati efficaci in neuroriabilitazione. Una strategia alternativa per promuovere il recupero motorio dell'arto superiore è la stimolazione cerebrale non invasiva. Studi sperimentali hanno dimostrato come l'applicazione di corrente elettrica a bassa intensità a livello della corteccia cerebrale sia in grado di indurre fenomeni di neuromodulazione. Sembra particolarmente promettente la possibilità di combinare tecniche di neurostimolazione con l'esercizio terapeutico riabilitativo al fine di incrementare il recupero motorio e funzionale dell'arto superiore. Lo scopo di questa recensione è di fornire a chi s'interessa di neuroriabilitazione le conoscenze sulle tecniche riabilitative emergenti che hanno il loro razionale in studi sperimentali, e che si candidano a essere trasferite nell'ambiente clinico per ottimizzare il recupero funzionale dell'arto superiore paretico.

PAROLE CHIAVE: neuroriabilitazione, robotica, realtà virtuale, stimolazione cerebrale non invasiva.

INTRODUZIONE

L'ictus cerebrale è una delle cause principali di disabilità in Italia e nel mondo. In particolare, un limitato recupero della funzionalità dell'arto superiore rappresenta una causa frequente di disabilità e di ridotta qualità di vita. Ogni anno circa 200.000 italiani sono colpiti da ictus cerebrale, nella fase acuta circa l'85% dei sopravvissuti ha un'emiparesi con un deficit all'arto superiore e tra il 55% e il 75% continua ad avere a distanza di anni un grado variabile di menomazione senza recuperare un utilizzo soddisfacente dell'arto superiore nelle attività di vita quotidiana¹⁻⁴. In passato, il trattamento riabilitativo si basava unicamente sull'osservazione del paziente, senza una conoscenza dei processi neurali correlati al recupero motorio⁵. Studi recenti nell'area delle neuroscienze hanno evi-

denziato come in seguito a una lesione della corteccia motoria siano reclutate aree cerebrali intatte e si manifestino modificazioni anatomiche quali lo sprouting assonale e la sinaptogenesi non solo nelle zone peri-lesionali, ma anche in aree motorie contro laterali. I due emisferi cerebrali sono funzionalmente collegati e in equilibrio mediante una mutua inibizione interemisferica che è alterata in seguito ad una lesione emisferica^{6,7}. Per ottenere questa riorganizzazione funzionale della corteccia motoria si è visto come l'esercizio terapeutico sia uno dei fattori più rilevanti in grado di indurre l'acquisizione di nuovi compiti motori. Il fenomeno dell'apprendimento motorio (*motor learning*) è un processo associato alla pratica o all'esperienza che porta a modificazioni permanenti nelle abilità di produrre movimenti finalizzati. Le variabili che incidono in maniera rilevante sulla capacità di apprendimento sono l'intensa

ripetitività, la rilevanza funzionale del gesto e l'utilizzo di feedback durante l'esercizio^{8,9}. Durante l'esecuzione di un compito motorio infatti, i processi di apprendimento vengono consolidati utilizzando diverse tipologie di feedback (visivo, uditivo, tattile).

In conformità a queste recenti acquisizioni, nuove tecniche riabilitative sono state proposte per cercare di ottimizzare le potenzialità del recupero motorio. Lo scopo di questa recensione è di fornire al riabilitatore le conoscenze riguardanti le applicazioni cliniche dei principi del *motor learning* e della neurostimolazione alla riabilitazione dell'arto superiore nel paziente colpito da ictus cerebrale.

La constraint-induced movement therapy

Una tecnica fisioterapica promettente è la *constraint-induced movement therapy (CIMT)* che agisce restringendo l'utilizzo del lato sano e sottoponendo l'arto superiore paretico a un esercizio intensivo, ripetitivo e orientato al gesto funzionale^{10,11}. Il rationale su cui si basa la CIMT è di ristabilire l'equilibrio inter-emisferico riducendo gli input somato - sensoriali provenienti dall'arto superiore sano e aumentando allo stesso tempo gli input all'emisfero lesionato. Nonostante lo studio randomizzato-controllato multicentrico EXCITE, che ha coinvolto 222 pazienti, ne abbia dimostrato il grande valore nel recupero della funzionalità dell'arto superiore¹² e studi con la stimolazione magnetica transcranica abbiano evidenziato modificazioni dell'eccitabilità corticale in seguito a questa tipologia di trattamento^{13,14,15}, in questo momento pochi centri sono in grado di fornire questa terapia per gli alti costi di gestione. Il protocollo prevede infatti sei ore di trattamento riabilitativo giornaliero per due settimane e una restrizione complessiva dell'arto sano per almeno il 90% della giornata. Un limite di questa terapia è inoltre il fatto che solo una modesta percentuale di emiparetici può beneficiarne essendo necessaria una motricità attiva residua a livello dell'articolazione del carpo e della mano.

La terapia robotica

In ambito clinico, l'utilizzo di dispositivi ad alta tecnologia per l'arto superiore ha assunto un ruolo importante nella riabilitazione neuromotoria dell'ultimo decennio, proponendosi come valido complemento alla riabilitazione tradizionale. Aumentando gli input somato - sensoriali all'emisoma paretico attraverso un trattamento basato sulla ripetizione intensiva di gesti motori, la terapia robotica sfrutta un paradigma di apprendimento di tipo esplicito¹⁶. Essa si basa, infatti, su istruzioni esplicite che portano il paziente alla presa di coscienza del compito motorio che deve eseguire. Il trattamento prevede diverse modalità di esercizio, inducendo movimenti passivi, attivi o attivi - as-

sistiti, da applicare nelle diverse fasi della riabilitazione secondo le abilità motorie del paziente. Durante la sessione riabilitativa, con taluni dispositivi, è inoltre possibile registrare parametri inerenti alla fluidità del movimento (*smoothness*) che sono utili nella valutazione clinica del soggetto e nel monitoraggio dei miglioramenti ottenuti con la terapia riabilitativa. L'utilizzo di dispositivi robotici si adatta alle nuove direttive che spingono verso un decentramento delle cure riabilitative dal setting ospedaliero verso altre strutture, teoricamente la terapia robotica potrebbe essere condotta anche a domicilio con un controllo remoto del terapeuta¹⁷⁻²⁰. Sono commercializzate diverse tipologie di dispositivi: passivi, attivi - assistiti, resistivi e bimanuali. La maggior parte è rappresentata dai sistemi attivi - assistiti, dove il paziente è aiutato a compiere movimenti che normalmente non sarebbe in grado di portare a termine. Il primo sistema robotico testato clinicamente su larga scala è stato la MIT-MANUS, un manipolatore con due gradi di libertà commercializzato come InMotion2 (Interactive Motion Technologies, Inc., Boston, MA)²¹. Questo dispositivo permette un esercizio intensivo di reaching. Sono stati condotti studi clinici in soggetti con ictus cerebrale in fase acuta²² e cronica²³ che hanno dimostrato un recupero maggiore a livello della spalla e del gomito nel gruppo trattato con la MIT-MANUS con 4-5 sessioni a settimana di un'ora ciascuna per nove settimane. Il MIME (Mirror Image Movement Enhancer) è un manipolatore con sei gradi di libertà, commercializzato come Puma 560 che applica forze all'arto superiore attraverso un'ortesi di avambraccio permettendo movimenti di reaching. Uno studio clinico ha dimostrato come, comparato a una terapia convenzionale, i soggetti con ictus in fase stabilizzata trattati con questo dispositivo raggiungano risultati più soddisfacenti in termini di forza muscolare, fluidità del movimento e riduzione della menomazione²⁴. La Bi-Manu-Track, commercializzata come Reha-Stim (Berlin) è un altro dispositivo per la rieducazione bimanuale dell'arto superiore che focalizza l'esercizio sui movimenti di polso e avambraccio. Anche in questo caso sono stati ottenuti risultati soddisfacenti comparati a un gruppo di soggetti che ha ricevuto la stimolazione elettrica funzionale²⁷. Un apparecchio che sta avendo una buona diffusione in ambito clinico è il REO-GO, (Motorika), un dispositivo costituito da un braccio telescopico collegato a un monitor portatile con un software che permette un training su tutti i gradi di libertà di movimento all'arto superiore (ad eccezione della mano), proponendo movimenti di reaching in modalità passiva, guidata, libera e contro-resistenza.

L'utilizzo di dispositivi robotici si è rivelato utile non solo a scopo terapeutico, ma anche in ambito di ricerca. Rispetto alle tecniche di riabilitazione convenzionali, dove è

difficile quantificare la dose, l'intensità e l'esecuzione dell'esercizio somministrato, la terapia robotica si propone come un valido strumento in grado di studiare i processi del recupero motorio^{26,27}. Le evidenze suggeriscono che il principio da seguire per ottenere i risultati migliori è impostare un programma riabilitativo che progressivamente aumenti la partecipazione attiva del paziente. Il trattamento deve essere sfidante per le abilità residue del paziente²⁸.

La realtà virtuale come strumento riabilitativo

Nella pianificazione di un programma riabilitativo vanno tenute in considerazione anche strategie alternative di *motor learning* che si basano sull'apprendimento implicito di un compito, dove il soggetto non ha consapevolezza di ciò che sta acquisendo con la pratica. È stato dimostrato come diverse forme di apprendimento implicito portino a un miglioramento della performance motoria in soggetti con lesione cerebrale. Il crescente utilizzo di dispositivi che si avvalgono di scenari di realtà virtuale, dove il paziente è incentivato a compiere gesti funzionali è un esempio di applicazione clinica di paradigma implicito di apprendimento motorio. La realtà virtuale non è altro che la simulazione multisensoriale e interattiva di scenari che interessano la vita reale con l'ausilio di un computer (Fig. 1). Le situazioni ricreate sono generalmente tridimensionali e riproducono oggetti ed eventi reali. Ad esempio, al paziente è richiesto di riporre una busta in una cassetta della posta "virtuale", oppure prendere un bicchiere. Sullo schermo del computer può essere visualizzata una traiettoria ottimale che il soggetto è invitato a seguire. Un sistema virtuale totalmente immersivo utilizza grandi schermi, display in-



Figura 1 - Videogioco 2D nel quale il soggetto deve prendere le uova e romperle all'altezza della padella sul fuoco (Eggs cracking). Per gentile concessione di Hocoma AG (Switzerland).

dossabili oppure ricorre all'utilizzo di sistemi di ricostruzione del movimento dove il soggetto vede se stesso muoversi in uno schermo. In un sistema non immersivo, gli utenti interagiscono con scenari riprodotti sullo schermo di un computer, utilizzando diversi dispositivi (mouse, joystick, sensore di pressione o cyberglove). I vantaggi dell'utilizzo della realtà virtuale all'interno del programma riabilitativo è di creare un'esperienza di apprendimento positiva, divertente e che motiva il paziente. Inoltre, l'esercizio può essere personalizzato secondo le abilità del soggetto, fornendo un feedback che si aggiusti alle competenze motorie e cognitive del soggetto. Gli svantaggi e i dubbi sull'utilizzo della realtà virtuale in riabilitazione riguardano la capacità del clinico e del paziente di approcciarsi a questo tipo di tecnologia, la sicurezza dell'equipaggiamento, l'idoneità all'utilizzo e i costi. Al momento ci sono pochi studi che hanno indagato l'efficacia della realtà virtuale nella riabilitazione dell'arto superiore, ma gli studi pubblicati forniscono dati incoraggianti, anche se è difficile trarre delle conclusioni ponderate su quale tipo di ambiente virtuale sia più adatto o su quale sistema di feedback sia più efficace^{29,30,31}.

La riabilitazione funzionale gesto-specifica con un esoscheletro passivo

In alternativa alla tecnologia robotica "classica" focalizzata sull'intensità e sulla ripetitività del gesto motorio, è disponibile in commercio un esoscheletro passivo che permette movimenti di reaching e prensione della mano in un ambiente di realtà virtuale (Fig.2). Il Therapy Wilmington Robotic Exoskeleton (T-WREX), commercializzato come Armeo® (Hocoma) mira a una rieducazione funzionale dell'arto superiore abbinata a un supporto gravitazionale modificabile. Il T-WREX è stato disegnato per permettere a soggetti con paresi all'arto superiore di ottenere un esercizio intenso senza l'assistenza costante di un fisioterapista³². È un dispositivo passivo con cinque gradi di libertà che permette movimenti dell'arto superiore in un ampio volume di lavoro. La struttura è costituita da due segmenti aggiustabili che sostengono il braccio e l'avambraccio, dove sono applicate bande elastiche a resistenza aggiustabile, che ne forniscono il supporto gravitazionale. All'estremità distale è incorporato un sensore di pressione che si attiva con la chiusura della mano e che è utilizzato come evento trigger nell'esecuzione di videogiochi in 3D ispirati ad attività funzionali di vita quotidiana. Si è visto come il supporto gravitazionale sia indicato nei soggetti con paresi all'arto superiore per ottenere movimenti di reaching a una velocità superiore, con un range di movimento del gomito più ampio e con una fluidità di movimento maggiore. Il supporto prossimale dell'arto superiore sembra sia in grado



Figura 2 - Soggetto che si sta sottoponendo a riabilitazione funzionale gesto-specifica con un esoscheletro passivo combinata a tDCS. Per gentile concessione di Fernanda Romaguera.)

inoltre di spezzare l'accoppiamento sinergico abduzione di spalla e flessione di gomito caratteristico del soggetto emiplegico, favorendone l'estensione attiva del gomito³³. Questo dispositivo fornisce una riabilitazione funzionale e task-specifica per l'arto superiore combinando il supporto gravitazionale dell'arto a un ambiente di aumentato feedback per il paziente ottenuto con il software di realtà virtuale. I terapeuti possono scegliere tra numerosi esercizi funzionali che richiedono movimenti di reaching multi direzionali e di prensione della mano, adattabili per intensità e difficoltà alle caratteristiche del soggetto. Il sistema permette inoltre il salvataggio di una serie di parametri utili nella valutazione clinica del soggetto e dei progressi ottenuti³⁴.

La stimolazione cerebrale transcranica a corrente continua (tDCS)

In un paziente colpito da ictus cerebrale si verificano comunemente alterazioni dell'eccitabilità corticale. Nello specifico, nella fase stabilizzata della malattia si manifesta una ridotta attività della corteccia motoria lesionata associata a un'aumentata eccitabilità della corteccia motoria integra che provoca un'eccessiva inibizione interemisferica e un conseguente impoverimento della funzione motoria³⁵. La stimolazione cerebrale non invasiva, magnetica ripetitiva (rTMS) e con corrente elettrica continua (tDCS), rappresenta una possibilità terapeutica per favorire il recupero motorio dell'arto superiore. Rispetto alla rTMS, la tDCS si sta recentemente affermando poiché tecnica di stimolazione a basso costo, in grado di fornire effetti più duraturi sulla modulazione dell'eccitabilità corticale, per la semplicità

di esecuzione e per l'idoneità alla combinazione con interventi riabilitativi. La stimolazione transcranica a corrente continua (1-2 mA) della corteccia motoria induce modificazioni prolungate dell'eccitabilità neuronale: la stimolazione anodica ne aumenta l'eccitabilità mentre una stimolazione catodica la riduce³⁶. Il meccanismo che sta alla base di questo comportamento è l'induzione di una depolarizzazione sottosoglia della membrana neuronale nella stimolazione anodica e un'iperpolarizzazione nella stimolazione catodica com'è stato dimostrato direttamente in studi condotti su animali (Fig.3). Gli effetti dalla tDCS sull'eccitabilità neuronale sono limitati alla regione corticale e sono presumibilmente circoscritti alla regione stimolata³⁷. Gli effetti prolungati della tDCS sull'eccitabilità corticale (*after-effects*) sono stati rilevati con la stimolazione magnetica transcranica, che è uno strumento valido che ci permette di quantificare la responsività dei neuroni corticali in modo non invasivo, misurando l'ampiezza dei potenziali evocati motori (PEM). È stato dimostrato come l'effetto della tDCS possa mantenersi fino a novanta minuti dal termine della stimolazione e sia strettamente correlato all'intensità della corrente somministrata e alla durata dello stimolo^{36,37}. La tDCS è considerata una tecnica promettente di modulazione dell'apprendimento motorio. L'effetto della tDCS anodica sembra facilitare il processo di *motor learning* in due diversi modi: attraverso un'attivazione diretta della corteccia motoria primaria (M1) o, in alternativa, attraverso la modulazione d'input provenienti da aree cerebrali coinvolte nei processi di apprendimento implicito, quali la corteccia motoria supplementare, prefrontale o parietale. Il primo studio che ha sperimentato l'effetto della tDCS anodica su M1 sul recupero motorio in soggetti con ictus cerebrale risale al 2005.



Figura 3 - Set-up di stimolazione cerebrale transcranica a corrente continua (tDCS). Per gentile concessione di Felipe Fregni.

I risultati pubblicati depongono per un miglioramento della funzionalità della mano paretica nella sessione in cui i soggetti erano sottoposti a tDCS rispetto alla sessione nella quale ricevevano la stimolazione fittizia. Il miglioramento si è mantenuto a distanza di circa dieci giorni dall'avvenuta stimolazione e ha interessato tutti i partecipanti allo studio³⁸. La tDCS è una metodica sicura che è utilizzata in un crescente numero di laboratori in tutto il mondo dal 1984 senza presentare rischi rilevanti per i soggetti³⁹. I limiti di sicurezza dei parametri di stimolazione e i possibili effetti collaterali sono stati oggetto di studi approfonditi^{40,41}. Tuttavia, altre ricerche devono essere condotte per trovare il modo di prolungare nell'uomo gli effetti della stimolazione, com'è stato già possibile su modelli animali^{42,43}. Se la stimolazione cerebrale non invasiva è combinata all'esercizio terapeutico è in grado di incrementare il recupero motorio in maniera più efficace rispetto alla semplice stimolazione^{7,44}. Dati preliminari dimostrano l'idoneità della combinazione della tDCS con la riabilitazione funzionale ripetitiva task-specifica per favorire il recupero motorio dell'arto superiore in soggetti con trauma cranico in fase stabilizzata⁴⁵ e con la riabilitazione robotica in pazienti con ictus cerebrale in fase subacuta⁴⁶ e cronica⁴⁷.

CONCLUSIONI

Le recenti acquisizioni nel campo delle neuroscienze hanno modificato l'approccio al paziente con lesione cerebrale, includendo nuove prospettive di recupero motorio. Dai primi anni ottanta, studi sperimentali hanno dimostrato come il cervello adulto mantenga la capacità di riorganizzarsi durante l'intero arco della vita. Partendo da quest'assunzione è stato ipotizzato che l'intervento riabilitativo sia fondamentale anche nella fase stabilizzata della lesione, non solo per prevenire complicanze secondarie, ma anche per incoraggiare l'acquisizione di nuovi schemi motori. In conformità a queste nuove conoscenze sul *motor learning* e sulla stimolazione cerebrale si stanno diffondendo in ambiente riabilitativo nuove tecniche come la CIMT, la robotica, la realtà virtuale e la stimolazione cerebrale non invasiva con il medesimo intento di ottenere risultati sul recupero motorio dell'arto superiore nel paziente colpito da ictus cerebrale. Studi futuri sulla neuroplasticità ci permetteranno di definirne con maggior accuratezza i paradigmi, differenziando i meccanismi adattativi, da quelli maladattativi e dalle modificazioni che possono essere considerate semplici epifenomeni. A oggi sembra particolarmente interessante, vista la sua potenziale trasferibilità nell'ambiente clinico riabilitativo, la possibilità di combinare tecniche di neuromodulazione con l'esercizio terapeutico riabilitativo. Concludendo, la definizione di un

intervento terapeutico in neuroriabilitazione deve tener conto degli aspetti che le ricerche emergenti hanno evidenziato nel corso degli ultimi anni. Nei pazienti con lesione cerebrale, anche a distanza di anni dalla lesione, in un'alta percentuale di casi permane una disabilità residua a carico dell'arto superiore. Per questo motivo lo sviluppo di nuove tecnologie al servizio della riabilitazione va incoraggiato al fine di ottimizzare i potenziali di recupero motorio. Tuttavia sono necessari studi clinici rigorosi su vasta scala, per creare un approccio evidence - based alla gestione riabilitativa di questi pazienti.

Neuroplasticity and motor learning: novel approaches to upper extremity stroke rehabilitation

ABSTRACT

Stroke is a major cause of disability. Limited motor recovery in the paretic upper limb accounts for a large proportion of the disabling sequelae. Over the past few years, improvements in our understanding of the mechanisms underlying cortical plasticity and the relationship between brain activity and behavioral observations have resulted into major improvements in neurorehabilitation practice. Intensity and specificity of motor training are important to achieve recovery of motor functions. Greater intensity of upper extremity training and repetitive task training in stroke survivors have been shown to be associated with functional improvements and cortical reorganization. Furthermore, the degree of functional recovery has been correlated with magnitude of motor cortical reorganization. Constraint-induced movement therapy (CIMT), robotics and virtual reality training are new approaches that offer great potential for neurorehabilitation. Another promising strategy for enhancing motor recovery is non-invasive brain stimulation. Two non-invasive techniques of inducing electrical currents into the brain (repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation) have proven to be promising for inducing long-lasting plastic changes in motor systems. Furthermore, brain stimulation combined with motor practice could lead to more remarkable and outlasting clinical gains. The aim of this review is to summarize the state of the art in restorative interventions that focus on improving upper-extremity function after a stroke.

KEYWORDS: *neurorehabilitation, robotics, virtual reality, non invasive brain stimulation.*

BIBLIOGRAFIA

1. Gowland C. Recovery of motor function after stroke: profile and predictors. *Physiotherapy Canada* 1982;34:313-320.
2. Heller A, Wade DT, Wood VA, Sunderland A, Hower RL, Ward E. Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 714-719.
3. Wade DT, Langton-Hewer R, Wood VA, Skilbeck CE, Ismail HM. The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46(6): 521-524.
4. Wade DT, Langton-Hewer R. Functional ability after stroke: measurement natural history and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 177-182.
5. Barreca S, Wolf SL, Fasoli S, Bohannon R. Treatment interventions for the paretic upper limb of stroke survivors: a critical review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2003; 17:220-226.
6. Boroojerdi B, Ziemann U, Chen R, Butefisch CM, Cohen LG. Mechanisms underlying human motor system plasticity. *Muscle and Nerve* 2001; 24: 602-613.
7. Butefisch CM. Plasticity in the human cerebral cortex: lesson from the normal brain and from stroke. *The Neuroscientist* 2004; 10(2): 163-173.
8. Taub E. Somatosensory deafferentation research with monkeys: implications for rehabilitation medicine. In: Ince L, ed. *Behavioral Psychology in Rehabilitation Medicine: Clinical Applications*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1980:371-401.
9. Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1996;16 (2):785-807.
10. Ro T, Noser E, Boake C, Johnson R, Gaber M, Speroni A, Bernstein M, De Joya A, Scott Burgin W, Zhang L, Taub E, Grotta JC, Levin HS. Functional reorganization and recovery after constraint-induced movement therapy in subacute stroke: case reports. *Neurocase* 2006;12(1):50-60.
11. Schaechter JD, Kraft E, Hilliard TS, Dijkhuizen RM, Benner T, Finklestein SP, Rosen BR, Cramer SC. Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair* 2002;16(4):326-38.
12. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D; EXCITE Investigators. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296(17):2095-104.
13. Liepert J, Bauder H, Miltner WHR. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000; 31: 1210-1216.
14. Taub E, Uswatte G, Pidikiti R. Constraint-induced movement therapy - a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation: a clinical review. *J Rehabil Res Dev* 1999; 36: 237-251.
15. Wolf SL, LeCraw D, Barton L, Jann B. Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned non-use among chronic stroke and head injured patients. *Exp Neurology* 1989; 104: 125-132.
16. Takahashi CD, Der-Yeghiaian L, Vu Le, Motiwala RR, Cramer SC. Robot-based hand motor therapy after stroke. *Brain* 2008; 131: 425-437.
17. Dobkin BH. Strategies for stroke rehabilitation. *Lancet Neurol* 2004; 3: 528-36.
18. Fasoli SE, Krebs HI, Hogan N. Robotic technology and stroke rehabilitation: translating research into practice. *Top Stroke Rehabil* 2004; 11: 11-9.
19. Reinkensmeyer DJ, Emken J, Cramer S. Robotics, motor learning, and neurologic recovery. *Annu Rev Biomed Eng* 2004; 6: 497-525.
20. Volpe BT, Ferraro M, Lynch D, Christos P, Krol J, Trudell C. Robotics and other devices in the treatment of patients recovering from stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5: 465-70.
21. Shadmehr R, Mussa-Ivaldi FA. Adaptive representation of dynamic during learning of a motor task. *J Neurosci* 1994; 14: 3208-24.
22. Volpe B, Krebs H, Hogan N, Edelsteinn L, Diels C, Aisen M. Robot training enhanced motor outcome in patients with stroke maintained over 3 years. *Neurology* 1999; 53: 1874-76.
23. Fasoli S, Krebs H, Stein J, Frontera W, Hogan N. Effect of robotic therapy on motor impairment and recovery in chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 477-82.
24. Lum PS, Burgar CG, Shor PC, Majmundar M, Van der Loos M.

- Robot-assisted movement training compared with conventional therapy techniques for the rehabilitation of upper limb motor function following stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 952-59.
25. Hesse S, Werner C, Pohl M, Rueckriem S, Mehrholz J, Lingnau ML. 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: 1960-66.
 26. Takahashi CD, Reinkensmeyer DJ. Hemiparetic stroke impairs anticipatory control of arm movement. *Exp Brain Res* 2003; 149: 131-140.
 27. Dipietro L, Krebs HI, Fasoli SE, Volpe BT, Stein J, Bever C, Hogan N. Changing motor synergies in chronic stroke. *J Neurophysiol*. 2007;98(2):757-68.
 28. Hogan N, Krebs HI, Rohrer B, Palazzolo JJ, Dipietro L, Fasoli SE, Stein J, Hughes R, Frontera WR, Lynch D, Volpe BT. Motions or muscles? Some behavioral factors underlying robotic assistance of motor recovery *J Rehabil Res Dev*.2006;43(5):605-18
 29. Holden M, Todorov E, Callahan J, Bizzi E. Virtual environment training improves motor performance in two patients with stroke: case report. *Neurol Rep* 1999; 23(2): 57-67.
 30. Piron L, Tonin P, Piccione F, Iaia V, Trivello E, Darn M. Virtual environment training therapy for arm motor rehabilitation. *Presence* 2005; 14(6):732-740.
 31. Merians AS, Jack D, Boian R, Tremaine M, Burdea GC, Adamovich SV, Recce M, Poizner H. Virtual Realty - augmented rehabilitation for patients following stroke. *Physical Therapy* 2002; 82(9): 898-915.
 32. Rahman T, Sample W, Jayahumar S, King MM, Wee JY, Seliktar R, Alexander M, Scavina M, Clark A. Passive exoskeletons for assessing limb movement. *J Rehabil Res Develop* 2006; 43(5): 583-590.
 33. Beer RF, Ellis MD, Holubar BG, Dewald JP. Impact of gravity loading on post-stroke reaching and its relationship to weakness. *Muscle Nerve*. 2007;36(2):242-50.
 34. Housman SJ, Scott KM, Reinkensmeyer DJ. A Randomized Controlled Trial of Gravity-Supported, Computer-Enhanced Arm Exercise for Individuals With Severe Hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009; 23(5):505-14.
 35. Alvaro Pascual-Leone, Amir Amedi, Felipe Fregni, and Lotfi B. Merabet. The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience* 2005, Vol. 28: 377-401.
 36. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527(3):633-9.
 37. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57:1899-901.
 38. Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, Cohen LG. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005;128:490-9.
 39. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1993;89:120-130.
 40. Hummel F, Cohen LG. Improvement of motor function with non-invasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2005;19:14-9.
 41. Fregni F, Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, Wagner T, Fecteau S, Rigonatti SP, Riberto M, Freedman SD, Pascual-Leone A. 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.
 42. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *Journal of Physiology* 1964; 172: 369-382.
 43. Weiss SR, Eidsath AL, Heynen T, Post R. Quenching revisited: low level direct current inhibits amygdale-kindled seizures. *Experimental Neurology* 1998; 154: 185-192.
 44. Teskey GC, Flynn C, Goertzen CD, Monfils MH, Young NA. Cortical stimulation improves skilled forelimb use following a focal ischemic infarct in the rat. *Neurol Res* 2003; 25: 794-800.
 45. Chew E, Straudi S, Fregni F, Mancinelli C, Patel S, Patriitti B, Zafonte R, Ning C, Bonato P. The effect of combined transcranial direct current stimulation and repetitive functional task training on motor recovery in traumatic brain injury survivors. 5th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, June 13-17 2009, Istanbul, Turkey.
 46. Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker SG. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25(1):9-15.
 47. Edwards DJ, Krebs HI, Rykman A, Zipse J, Thickbroom GW, Mastaglia FL, Pascual-Leone A, Volpe BT. Raised corticomotor excitability of M1 forearm area following anodal tDCS is sustained during robotic wrist therapy in chronic stroke. *Restor Neurol Neurosci*. 2009;27(3):199-207.